

**Spasmolytische Wirkung von  
Noradrenalin in Kombination mit  
Dihydroergotamin bzw. Pindolol am  
isolierten Meerschweinchencolon  
und -ileum**

**Gerhard Stardk  
München 1982**



Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der  
Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin in Kombination mit Dihydroergotamin  
bzw. Pindolol am isolierten Meerschweinchencolon und -ileum

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Gerhard Starck

aus  
Bad Tölz

München 1982

mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter:  
Mitberichterstatter:  
Dekan:

Prof. Dr. med. Wolfgang Felix  
Prof. Dr. med. Wolfgang Föth  
Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09. März 1982



# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                   | Seite |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                                                     | 1     |
| II. METHODIK                                                      | 2     |
| 1. Präparation                                                    | 2     |
| 2. Versuchsanordnung                                              | 2     |
| 3. Pharmaka                                                       | 4     |
| 4. Versuchsablauf                                                 | 4     |
| 5. Messungen und Auswertung                                       | 6     |
| 6. Statistik                                                      | 6     |
| III. ERGEBNISSE                                                   | 7     |
| 1. Wirkung von NA, DHE und Pindolol auf Grundtonus und phas. Akt. | 7     |
| a. Colon                                                          | 7     |
| b. Ileum                                                          | 8     |
| 2. Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin, DHE und Pindolol      | 9     |
| A. Spasmolytische Wirkung gegenüber Acetylcholin                  | 11    |
| a. Colon                                                          | 11    |
| aa) Noradrenalin und DHE                                          | 11    |
| ab) Noradrenalin und Pindolol                                     | 13    |
| b. Ileum                                                          | 13    |
| ba) Noradrenalin und DHE                                          | 13    |
| bb) Noradrenalin und Pindolol                                     | 16    |
| B. Spasmolytische Wirkung gegenüber Histamin                      | 16    |
| a. Colon                                                          | 16    |
| aa) Noradrenalin und DHE                                          | 16    |
| ab) Noradrenalin und Pindolol                                     | 19    |
| b. Ileum                                                          | 21    |
| ba) Noradrenalin und DHE                                          | 21    |
| bb) Noradrenalin und Pindolol                                     | 23    |
| C. Spasmolytische Wirkung gegenüber Serotonin                     | 25    |
| a. Colon                                                          | 25    |
| aa) Noradrenalin und DHE                                          | 25    |
| ab) Noradrenalin und Pindolol                                     | 28    |

| Inhaltsverzeichnis            | Seite |
|-------------------------------|-------|
| b. Ileum                      | 30    |
| ba) Noradrenalin und DHE      | 30    |
| bb) Noradrenalin und Pindolol | 30    |
| IV. DISKUSSION                | 31    |
| V. ZUSAMMENFASSUNG            | 38    |
| VI. TABELLEN                  | 39    |
| VII. LITERATUR                | 57    |
| VIII. INDEX PHARMAKA          | 66    |

## I. EINLEITUNG

Die Rezeptorenforschung begann 1948, als AHLQUIST an der glatten Gefäßmuskulatur sogenannte Alpha- und Beta-Rezeptoren als morphologisches Substrat der Sympathikus- bzw. Katecholaminwirkung postulierte. Gegenstand der folgenden Untersuchungen war die Verteilung und Funktion dieser Rezeptoren in den verschiedenen Organen. Im Verdauungstrakt beispielsweise sind nach den Erkenntnissen von AHLQUIST & LEVY (1959) und FURCHGOTT (1960) Alpha- und Beta-Rezeptoren für eine Erschlaffung des Darmes und Hemmung der intestinalen Motilität verantwortlich. Fortschritte ergaben sich in jüngerer Zeit durch die Entdeckung von Substanzen, die durch Blockierung der Rezeptoren die Wirkung von Sympathomimetika zu hemmen vermögen. Die resultierende, dem Katecholamineffekt entgegengesetzte Wirkung dieser Alpha- und Beta-Blocker ist zum Beispiel aus der modernen Kardiologie und Hochdrucktherapie nicht mehr wegzudenken.

In neueren Arbeiten zur Spasmolyse am Darm hat sich ergeben, daß beide Arten von Rezeptorenblockern die intestinale Motilität dosisabhängig hemmen können und damit eine an sich den Sympathomimetika zueigene Wirkung zeigen. In meinen, an die Erkenntnis anknüpfenden Untersuchungen, verwendete ich Kombinationen aus Sympathomimetika und -lytika in verschiedenen Dosierungsverhältnissen zur Lösung von Kontraktionen des Meerschweinchenileums und Colons, die durch drei verschiedene Spasmogene ausgelöst wurden. Die Art und Weise, wie sich Sympathomimetikum und -lytikum dabei gegenseitig beeinflussen, sollte Aufschluß geben über die verantwortlichen Wirkungsmechanismen und vor allem über das Wesen und die Verteilung der beteiligten Rezeptoren.

Der zusätzliche praktische Aspekt ist der Ausblick auf eine therapeutische Alternative zu den mit störenden Nebenwirkungen behafteten Cholinolytika. Sie bestünden in einer spasmolytisch wirksamen Kombination von Sympathomimetika und Alpha- oder Beta-Blockern.

## II. METHODIK

### 1.) PRÄPARATION

In der Bauchhöhle des Versuchstieres - es handelte sich dabei durchwegs um 200 bis 500 g schwere männliche Meerschweinchen, die durch Nackenschlag getötet wurden - präparierte ich mir ein ca. 10 cm langes Ileumstück unmittelbar proximal der Ileocöcalklappe, sowie ein ebenso langes Colonstück ca. 15 cm distal der Ileocöcalklappe. In einer bereitgestellten Tyrodelösung erfolgten die feineren Präparationsarbeiten: das Ablösen von Mesenteriumsresten sowie die Entfernung von Verdauungsbrei beim Ileum bzw. Kotballen beim Colon. Schließlich wurden je zwei 10 - 25 mm lange Darmstücke abgeteilt, an beiden Enden mit Plastikhütchen als Aufhängevorrichtung versehen und in die Versuchsapparatur eingehängt. Um unphysiologische Einflüsse auf das isolierte Organ weitgehend auszuschließen, wurde sowohl das Organbad für die Feinpräparation als auch das der Versuchsapparatur thermostatisch auf 37 Grad Celsius gehalten, der pH der Tyrodelösung zwischen 7,35 und 7,45 eingestellt. Die Begasung mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) bewirkte zudem eine gute Durchmischung der zugesetzten Pharmaka.

### 2. VERSUCHSAPPARATUR

Die im Versuch verwendete Apparatur (Abb. 1) besitzt 4 Organbäder und mißt die Längsverkürzung des Darmes, die vor allem durch Kontraktion der Längsmuskulatur, weniger der Ringmuskulatur zustande kommt. Sie arbeitet nach dem Prinzip der Versuchsapparatur, die von HEBEISEN (1968), SCHUSTER (90 / 1978) u.a. benutzt wurde: Der mit 2 g Belastung sich isoton kontrahierende Darmabschnitt bewegt einen Hebel, der mit zwei Blenden fest verbunden ist. Die beiden Blenden geben - je nach Hebelauslenkung - in verschiedenem Maße einen Fotowiderstand frei, dessen Größe mit einer Brückenschaltung gemessen wird. Auf dem nachgeschalteten Schreiber wird das Verhalten des Versuchsorganes fortlaufend graphisch dargestellt. Der Überlaufmechanismus gestattet das Ausspülen der dem Organbad zugesetzten Pharmaka durch einfaches Nachlaufenlassen der Tyrodelösung aus dem Vorratsgefäß.

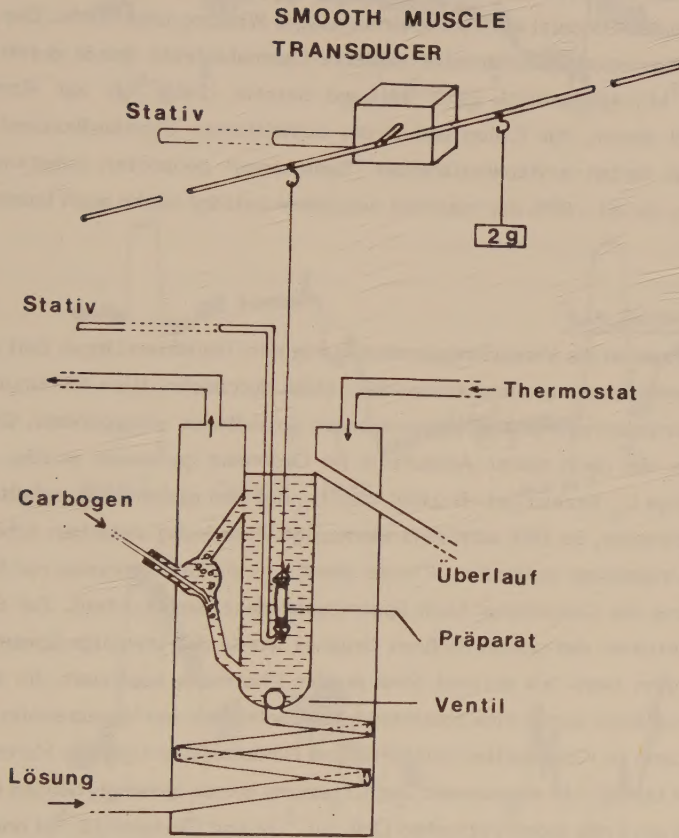


Abb. 1 Versuchsanordnung zur isotonen Messung von Darmkontraktionen

### 3. PHARMAKA

Es wurden das Sympathomimetikum Noradrenalin, der Alpha-Blocker DHE sowie der Beta-Blocker Pindolol auf ihre spasmolytische Wirkung untersucht. Der mit den genannten Pharmaka vorbehandelte isolierte Darmabschnitt wurde durch Acetylcholin ( $10^{-7}M$ ), Histamin ( $2 \times 10^{-7}M$ ) und Serotin ( $2 \times 10^{-6}M$ ) zur Kontraktion gebracht. In diesen, für Colon und Ileum einheitlichen Standardkonzentrationen bewirken die fortan einfachheitshalber "Spasmogen" genannten Substanzen eine Kontraktion, die 60 - 80% der maximal möglichen beträgt (siehe auch Index).

### 4. VERSUCHSABLAUF

Nach Einhängen in die Versuchsapparatur wurde dem isolierten Organ Zeit gegeben, sich den Verhältnissen in vitro anzupassen. Nach durchschnittlich 45 Minuten hatte sich der Darmabschnitt auf einen konstanten Grundtonus eingependelt. Die Länge des Darmes, die nach dieser Anlaufzeit im Organbad gemessen wurde, wird als Ausgangslänge  $L_0$  bezeichnet. Bezieht man  $L_0$  auf den gleichzeitig erfaßten Tonus auf dem Schreiber, so läßt sich eine eindeutige Zuordnung zwischen Schreiberanzeige und Organlänge aufstellen. Ferner dient  $L_0$  als Bezugsniveau zur Erfassung der Änderung des Grundtonus nach Spasmogenzusatz (siehe unten). Zur Erfassung der Kontraktionen des unbeeinflussten Organes wurde das jeweilige Spasmogen am Versuchsbeginn zwei- bis dreimal ohne andere Pharmaka appliziert. Im folgenden Versuchsprogramm wurde eine bestimmte Konzentration von Noradrenalin zunächst allein und dann in Kombination mit DHE und Pindolol in steigender Konzentration von  $10^{-9}M$  bis  $10^{-5}M$  angewandt. Zur Erfassung seiner spasmolytischen Eigenwirkung wurde am Ende jedes Versuches DHE  $10^{-5}M$  und Pindolol  $10^{-5}M$  ohne Zusatz von Noradrenalin getestet.

Bei der Applikation der im Versuchsprogramm vorgesehenen Kombination wurde DHE bzw. Pindolol stest zuerst dem Organbad zugesetzt. Nach einer Minute Einwirkungszeit folgte Noradrenalin, nach einer weiteren Minute schließlich das Spasmogen. Die prompt einsetzenden Veränderungen von Grundtonus und phasischer Aktivität auf jedes Pharmakon hin konnte auf dem Schreiber direkt eingesehen werden. Zwischen den Anwendungen der einzelnen Kombinationen wurde ein Intervall von je 30 Minuten belassen, in welchem alle 9 Minuten eine 30 Sekunden dauernde Spülung erfolgte. In diesem Zeitraum sollten die zuletzt angewandten Pharmaka völlig eliminiert werden und der isolierte Darm sich wieder auf einen Ruhetonus einstellen.

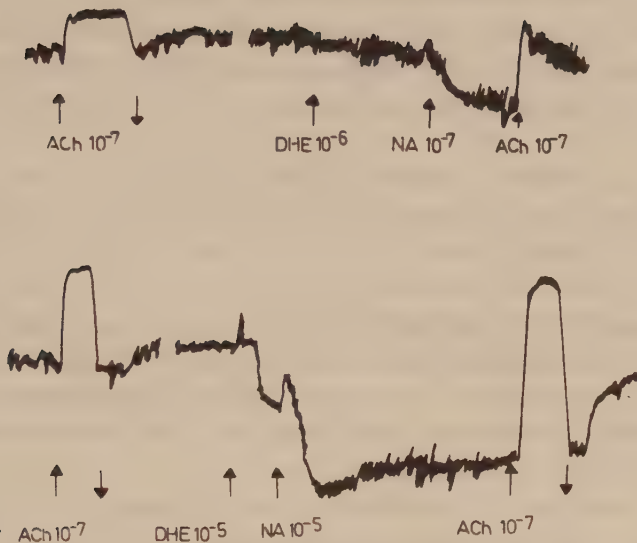


ABB 2 a und b COLON

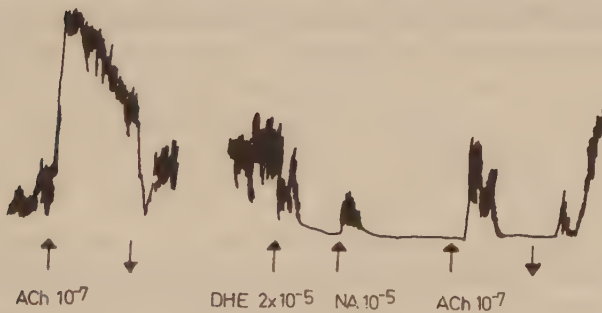


ABB 3 ILEUM

Abb.2

Reaktionsmuster des Colons anhand von zwei verschiedenen Ausschnitten aus Versuchen. In der linken Bildhälfte ist eine der initialen 2 - 3 Spasmogenapplikationen zu sehen. Unmittelbar vor Zugabe des Spasmogens (hier Acetylcholin) hat der Darm die Ausgangslänge  $L_0$ . In der rechten Bildhälfte (nach Unterbrechung der Schreiberkurve) sieht man die Reaktion auf eine Anwendung von Noradrenalin und DHE.

Abb.3

Reaktionsmuster des Ileums anhand eines Ausschnitts aus einem Versuch (Beschreibung siehe Abb. 2).

## 5. MESSUNGEN UND AUSWERUNGEN

Gemessen und statistisch erfaßt wurden die sog. "Spasmen"; d. h. Die Änderungen des Grundtonus im Sinne einer Kontraktion, die sich unmittelbar nach Zugabe der Spasmogene Acetylcholin, Histamin und Serotonin einstellen. Zur Festlegung des Ausmaßes dieser Spasmen dienen zwei verschiedene Bezugsniveaus:

- a) die Ausgangslänge  $L_0$  am Versuchsanfang
- b) die aktuelle Länge des Organes

Abb. 3 macht den Unterschied deutlich:

die Ausgangslänge  $L_0$  unmittelbar vor der initialen Spasmogenzugabe (linke Bildhälfte) unterscheidet sich von der Organlänge vor dem späteren Zusatz einer Kombination aus DHE  $2 \times 10^{-5}$  M und Noradrenalin  $10^{-5}$  M (rechte Bildhälfte). Nach dieser Vorbehandlung bewirkte Acetylcholin eine Kontraktion, die zwar auf dem Niveau der aktuellen Länge lag, jedoch unter  $L_0$ .

Die am Versuchsanfang erzeugten Spasmen des unbeeinflussten Darmes wurden gemittelt und als Bezugsgröße gleich 100% gesetzt. Die jeweilige Differenz zu 100%, also die Verstärkung bzw. Hemmung, die sich aus dem Vergleich der Spasmen des mit Noradrenalin, DHE und Pindolol vorbehandelten Darmes mit der Bezugsgröße ergibt, ging in die Statistik ein.

## 6. STATISTIK

Ein Computerprogramm errechnete die Mittelwerte für die Hemmung in  $\Delta\%$ , den mittleren Fehler kennzeichnete der standard error. Trägt man die zu einer bestimmten Sympathomimetikumkonzentration gehörenden Hemmwerte in der Reihenfolge steigender Blockerkonzentrationen nebeneinander auf, so erhält man Säulendiagramme, aus denen die Wirkung der verschiedenen Kombinationen aus Noradrenalin und DHE bzw. Pindolol verglichen werden kann.

Ein zweites Computerprogramm errechnete mit Hilfe des Student-t-Tests, ob die Unterschiede unter Annahme einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant sind.

### III. ERGEBNISSE

Die folgende Darstellung der Ergebnisse erfolgt für Colon und Ileum getrennt. Es wäre denkbar, daß an verschiedenen Stellen des Verdauungstraktes verschiedene oder gleiche Rezeptoren in unterschiedlicher Dichte vorhanden sind.

Bei den Messungen zeigt das Colon eine inkonstantere Verhaltensweise als das Ileum: Die Spontanaktivität war intensiver, das Ansprechen auf alle angewandten Pharmaka heftiger, die Reaktionsmuster des Colon weniger einheitlich. Dies und die Tatsache, daß zwei Substanzen zugleich auf ihre spasmolytische Wirkung untersucht wurden, erschwerte die Interpretation der Statistik beträchtlich durch das damit bedingte Auftreten bisweilen hoher standard errors. Trotzdem gaben Beobachtungen und Messungen eindeutig Aufschluß über die gegenseitige Beeinflussung von Noradrenalin, DHE und Pindolol in ihrer Wirkung am Meerschweinchen-darm.

In den nachfolgenden Ausführungen werden zunächst die Änderungen von Grundtonus und phasischer Aktivität eines mit Noradrenalin und DHE bzw. Pindolol vorbehandelten Darmes geschildert. Da die genannten Substanzen vor dem Spasmogen appliziert wurden, hat die Art des Spasmogens hier keinen Einfluß. Im zweiten Teil werden statistische Erkenntnisse dargestellt über die Fähigkeit von Noradrenalin und den beiden Rezeptorenblockern, einen durch Acetylcholin, Histamin oder Serotin ausgelösten Spasmus des Darmes abzuschwächen (=Spasmolyse).

#### 1. Wirkung von Noradrenalin, DHE und Pindolol auf Grundtonus und phasische Aktivität

##### a) am Colon

zeigt Noradrenalin in Konzentrationen  $<10^{-7}$  M und DHE in Konzentrationen  $<10^{-6}$  M keine Wirkung. Höhere Konzentrationen (Noradrenalin  $\geq 10^{-7}$  M; DHE  $\geq 10^{-6}$ ) erniedrigen den Grundtonus. In Konzentrationen  $\geq 10^{-6}$  M können Noradrenalin und DHE die phasische Aktivität gänzlich aufheben, d.h. die Amplitude der Spontanmotorik wird 0.

Abb. 2a und b sind Kopien von Originalkurven aus Versuchen und zeigen das in knapp 70 % der Fälle beobachtete Reaktionsmuster:

die durch eine hohe Konzentration von DHE bewirkte Herabsetzung des Grundtonus wird durch hochdosiertes Noradrenalin noch verstärkt. Die Erschlaffung betrug

häufig mehr als 30 % der Ausgangslänge  $L_0$  und war so ausgeprägt, daß das Colon auch nach Spasmogenzusatz in diesem erschlafften Zustand verharrete, d.h. daß keine Kontraktion mehr erfolgte. So erklärt sich auch das Auftreten von Hemmungswerten von weit mehr als 100 %. Eine Hemmung von 100 % besagt, daß die Verkürzung nach Spasmogenzugabe nicht unter  $L_0$  bzw. die aktuelle Länge erfolgt. Ein Verbleiben im Zustand der Erschlaffung selbst nach Spasmogenapplikation ergibt damit Hemmungswerte von 200 % und mehr.

Abweichungen von der oben beschriebenen Reaktionsweise zeigten sich in etwa einem Drittel der Fälle: So blieb die Spontanaktivität bisweilen gänzlich unbeeinflusst oder wurde sogar verstärkt. Der Grundtonus veränderte sich in wenigen Fällen nicht auf die Zugabe von Noradrenalin, DHE und Pindolol hin; andererseits wurde bereits schon nach Anwendung von DHE  $10^{-5}$  M allein eine maximale Erschlaffung verzeichnet. In einem einzigen Fall erhöhte sich der Grundtonus nach Anwendung von Noradrenalin und DHE (beide  $10^{-5}$  M). Häufig wurden unmittelbar nach Zuführung von Noradrenalin und DHE schwach ausgeprägte, passagere Kontraktionen gesehen, denen sich die Herabsetzung des Grundtonus anschloß (siehe Abb. 2, besonders Teil b).

Pindolol zeigte in Konzentrationen  $\geq 10^{-6}$  M eine inkonstante Herabsetzung des Grundtonus, ab Konzentrationen von  $10^{-5}$  M wurde sie regelmäßig beobachtet und betrug circa 5 - 10 % der Ausgangslänge  $L_0$ . Noradrenalin ergänzt in Dosen  $\geq 10^{-7}$  M die schwache erschlaffende Wirkung des Pindolol. Die Amplitude der phastischen Aktivität wurde durch Pindolol nicht beeinflusst.

#### b) für das Ileum

gilt ähnliches: Noradrenalin erniedrigt den Grundtonus in Konzentrationen  $\geq 10^{-7}$  M, DHE in Konzentrationen  $\geq 10^{-6}$  M. Beide verstärken sich gegenseitig, die erschlaffende Wirkung ist bei beiden Pharmaka dosisabhängig. Die im Vergleich zum Colon viel schwächere Spontanaktivität wird abgeschwächt oder ganz aufgehoben. Abweichungen von der in Abb. 3. gezeigten Reaktionsweise finden sich nicht. Pindolol erniedrigte den Grundtonus nur in der Konzentration  $10^{-5}$  M, jedoch: war die erschlaffende Wirkung inkonstant und nur sehr schwach ausgeprägt.

## 2. Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin, DHE und Pindolol

Trägt man entsprechend Abb. 4 die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin (ohne Zusatz anderer Pharmaka) gegenüber Acetylcholin im Sinne einer Dosis-Wirkungskurve auf, so zeigen sich je nach Bezugsniveau verschiedene Hemmwerte: die Werte der Kurve 1, die sich auf die aktuelle Länge des Darmes beziehen, liegen durchwegs höher als die der Kurve 2, welche sich auf die Ausgangslänge  $L_0$  beziehen.

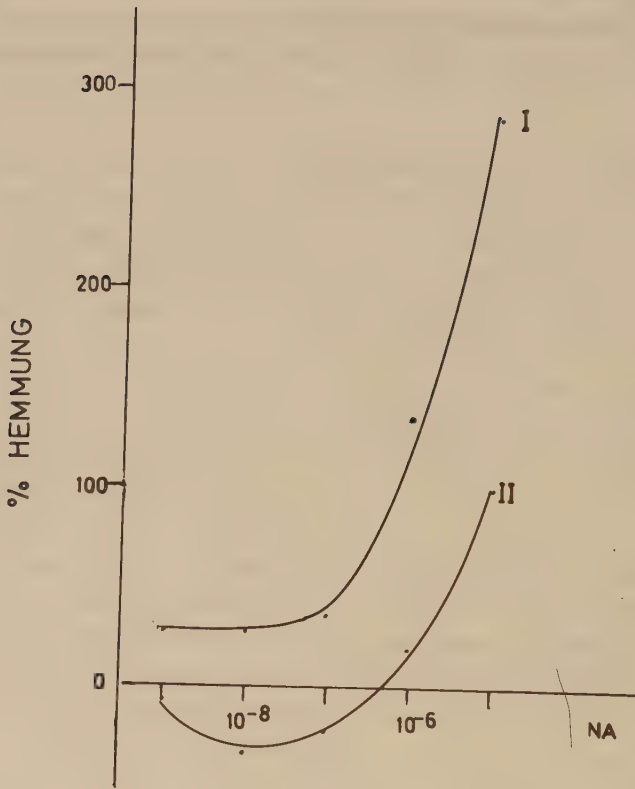


ABB. 4

Abb. 4 Dosis-Wirkungsbeziehung der spasmolytischen Wirkung von Noradrenalin gegenüber Acetylcholin. Kurve 1 bezieht sich auf die aktuelle Länge des Organes vor der jeweiligen Applikation, Kurve 2 bezieht sich auf  $L_0$ .

## A. Spasmolytische Wirkung gegenüber Acetylcholin

### a.) Colon (Abb. 5 und Tabelle 1)

#### aa) Noradrenalin und DHE

Zur Feststellung des Zusammenwirkens der beiden Pharmaka wählte ich Noradrenalin in der mittleren Konzentration  $10^{-7}$  M und in der hohen Konzentration  $10^{-5}$  M aus. Im Vergleich zur spasmolytischen Eigenwirkung des Noradrenalin  $10^{-7}$  liegen entsprechend Abb. 5/I die Hemmwerte der Kombinationen mit DHE  $10^{-9}$  M bis  $10^{-6}$  M niedriger; d.h. Noradrenalin wirkt ohne Zusatz von DHE in den genannten Konzentrationen stärker spasmolytisch. In Abb. 5/II sieht man ebenfalls, daß bei Kombination von Noradrenalin  $10^{-7}$  M mit DHE  $10^{-8}$  M ungünstigere Hemmwerte erzielt werden als bei Noradrenalin  $10^{-7}$  allein. Die gemeinsame Anwendung von Noradrenalin  $10^{-7}$  mit DHE  $10^{-5}$  M verbessert die spasmolytische Wirkung unter Annahme einer Vertrauensgrenze von  $p < 0,05$  signifikant:  $p < 0,018$  in I, und  $p < 0,041$  in II.

Bei der Testung von Noradrenalin  $10^{-5}$  M (Tabelle 2) gemeinsam mit steigenden Dosen DHE läßt sich bei einer Vertrauensgrenze von  $p < 0,05$  keine signifikante Beeinflussung der spasmolytischen Wirkung des Noradrenalin durch DHE feststellen. In Abb. 5/II zeigt sich dagegen, daß durch Hinzufügen von DHE in mittleren Konzentrationen ( $10^{-8}$  M bis  $10^{-6}$  M) die durch Noradrenalin verursachte Spasmolyse verschlechtert wird. Die eindeutig niedrigeren Hemmwerte unterstreichen dies, wenn auch hier der bei Anwendung hoher Konzentrationen von Noradrenalin und DHE auftretende große standard error keine signifikante Aussage zuläßt (siehe Diskussion).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nur die spasmolytische Wirkung mittlerer Noradrenalinkonzentrationen durch hohe Dosen von DHE verstärkt werden kann. Gemeinsame Anwendung mit DHE in mittleren Konzentrationen beeinträchtigt die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin in allen getesteten Konzentrationen.

Vergleicht man die Hemmwerte, die durch DHE  $10^{-5}$  M ohne Zusatz erzielt werden, mit denen, die sich bei gemeinsamer Anwendung mit Noradrenalin  $10^{-7}$  und  $10^{-5}$  M ergeben, so zeigt sich eine im zweiten Fall stärker ausgeprägte Spasmolyse. Die spasmolytische Eigenwirkung von hochdosiertem DHE kann also durch Noradrenalinzusatz verstärkt werden (vergl. Tabelle 13-15), hier wird die spasmolytische Eigenwirkung hoher Blockerkonzentrationen verglichen mit der Spasmolyse bei Zusatz von Noradrenalin zur jeweiligen Blockerkonzentration;  $\bar{x}$  und SE stehen für Mittelwert und standard error.

Noradrenalin  $10^{-5}$  M ist in der Lage, auch ohne Zusatz hoher Konzentrationen von DHE eine maximale Spasmolyse herbeizuführen.

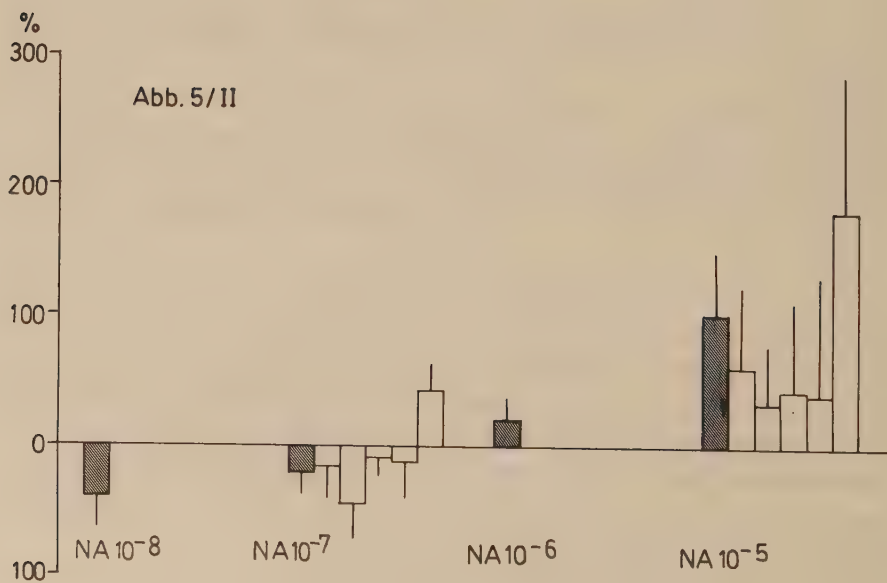
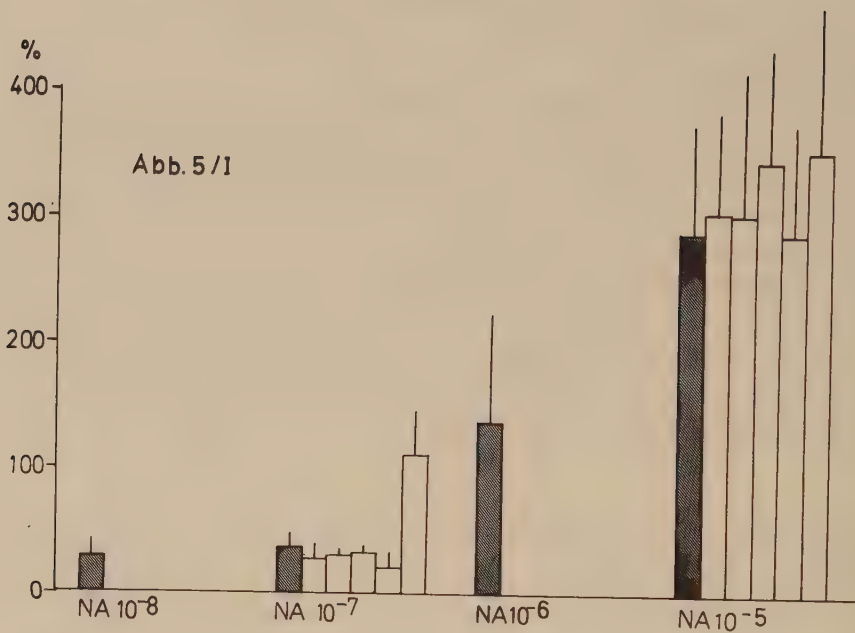


Abb. 5 COLON ACh DHE

Abb. 5 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und DHE gegenüber Acetylcholin am Colon. Auf der Ordinate sind vom Nullpunkt aus gesehen nach oben %Hemmung, nach unten %Verstärkung aufgetragen. Die schraffierten Säulen kennzeichnen die spasmolytische Wirkung der darunter stehenden Noradrenalkonzentration ohne Zusatz von DHE /Pindolol. Die 5 nebenstehenden nicht schraffierten Säulen zeigen die spasmolytische Wirkung der zugehörigen Kombination mit jeweils DHE oder Pindolol in der Reihenfolge von links nach rechts  $10^{-9}$  M -  $10^{-8}$  M -  $10^{-7}$  M -  $10^{-6}$  M -  $10^{-5}$  M. Letztere Ausführungen gelten für die Abbildungen 5 - 12.

#### ab) Noradrenalin und Pindolol

Einige Anwendungen zeigten, daß Pindolol auch in hohen Dosen die spasmenhemmende Wirkung von Noradrenalin nicht verbessert. Dagegen kann die spasmolytische Eigenwirkung von Pindolol  $10^{-5}$  M durch Zusatz von Noradrenalin  $10^{-5}$  M signifikant verstärkt werden ( $p < 0,05$  in I) (vergl. Tabelle 13-15).

#### b) Ileum

##### ba) Noradrenalin und DHE

Aus Abb. 6/I geht hervor, daß Noradrenalin (ohne Zusatz von DHE oder Pindolol) in Konzentrationen von  $\geq 10^{-9}$  M bis  $10^{-8}$  M die durch Acetylcholin erzeugten Spasmen verstärkt, eine linear dosisabhängige Spasmolyse zeigt sich erst in Konzentrationen  $10^{-7}$  M.

Abb. 6/II bezieht sich auf die Ausgangslänge  $L_0$  und zeigt eine Verstärkung der Ach-Kontraktionen um 10 - 20 % für alle getesteten Konzentrationen von Noradrenalin. Die spasmolytische Eigenwirkung von Noradrenalin  $10^{-9}$  M ist durch DHE-Zusatz zu verstärken. Alle anderen Noradrenalkonzentrationen ergeben in Kombination mit mittleren Konzentrationen von DHE (bes.  $10^{-8}$  M,  $10^{-7}$  M) niedrigere Hemmwerte als bei Anwendung ohne DHE-Zusatz. Demgegenüber verstärkt DHE in Konzentrationen von  $10^{-6}$  M bis  $10^{-5}$  M die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin signifikant (Vertrauensgrenze  $p < 0,05$ ):

|                                  |              |              |
|----------------------------------|--------------|--------------|
| NA $10^{-9}$ M + DHE $10^{-5}$ M | 0,05 (I)     | 0,02 (II)    |
| NA $10^{-7}$ M + DHE $10^{-5}$ M | 0,000542 (I) | 0,048 (II)   |
| NA $10^{-6}$ M + DHE $10^{-5}$ M | 0,00015 (I)  | 0,0135 (II)  |
| NA $10^{-5}$ M + DHE $10^{-5}$ M | 0,00004 (I)  | 0,00002 (II) |

Umgekehrt ist die spasmolytische Eigenwirkung von DHE  $10^{-5}$  M durch Zusatz von Noradrenalin  $10^{-5}$  M und  $10^{-6}$  M noch zu verbessern. Signifikant war der Unterschied für Noradrenalin  $10^{-6}$  M in I ( $p < 0,041$ ) und für Noradrenalin  $10^{-5}$  M in II ( $p < 0,00045$ ).

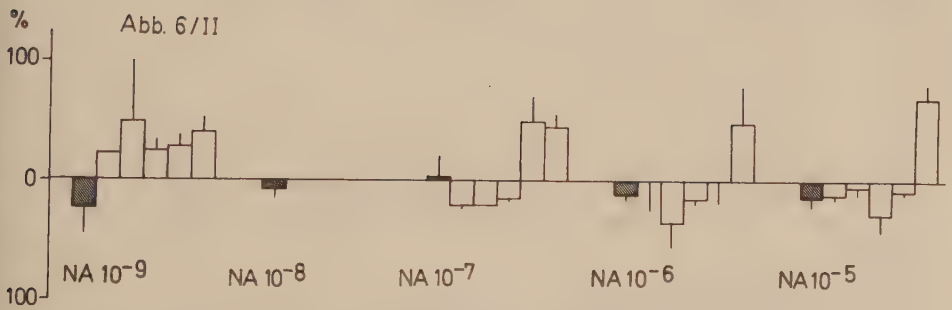
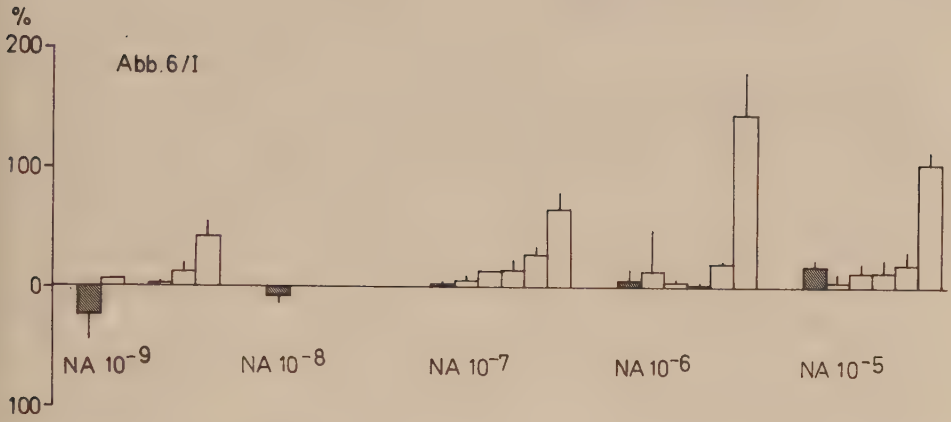


Abb. 6 ILEUM ACh DHE

Abb. 6 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und DHE gegenüber Acetylcholin am Ileum

bb) Noradrenalin und Pindolol

(Tabelle 4) Pindolol wurde in den Konzentrationen  $10^{-7}$  M bis  $10^{-5}$  M getestet. Lediglich die Wirkung von Noradrenalin  $10^{-9}$  M war durch Pindolol zu verbessern (nicht signifikant). Ansonsten liegen die Hemmwerte der Kombinationen mit Pindolol im gleichen Streubereich wie die Werte, die durch Anwendung von Noradrenalin ohne Blockerzusatz erzielt wurden. Eine signifikante Abschwächung der spasmolytischen Wirkung zeigte sich bei der Kombination Noradrenalin  $10^{-7}$  M und Pindolol  $10^{-7}$  M ( $p < 0,008$  in I). Die hemmende Wirkung von Noradrenalin in mittlerer Konzentration ( $10^{-7}$  M) konnte durch Pindolol  $10^{-5}$  M signifikant verbessert werden ( $p < 0,011$ ). Die gute spasmolytische Wirkung höherer Noradrenalin-konzentrationen konnte durch das im Vergleich zu DHE schwach spasmenhemmend wirkende Pindolol nicht verbessert werden. Dagegen war die durch Pindolol  $10^{-5}$  M bewirkte Spasmyolyse durch Noradrenalin in hohen Konzentrationen signifikant zu verbessern (vergl. Tabelle 13 - 15)

|                                 |            |               |
|---------------------------------|------------|---------------|
| NA $10^{-6}$ M + Pi $10^{-5}$ M | 0,007 (I)  | 0,000034 (II) |
| NA $10^{-5}$ M + Pi $10^{-5}$ M | 0,0299 (I) | 0,000027 (II) |

B. SPASMOLYTISCHE WIRKUNG GEGENÜBER HISTAMIN

a. Colon

aa) Noradrenalin und DHE

(Abb. 7 und Tabelle 5) Die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin ohne Zusatz anderer Pharmaka ist dosisabhängig. Die Hemmungswerte, die in Kombination mit mittleren Konzentrationen von DHE erzielt werden, sind niedriger, d.h. die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin wird abgeschwächt. Bei der gemeinsamen

Anwendung von Noradrenalin  $10^{-8}$  M und DHE  $10^{-6}$  M wird die Spasmolyse signifikant beeinträchtigt ( $p < 0,031$ ). Kombiniert man Noradrenalin mit DHE  $10^{-5}$  M, so liegen die Hemmungswerte in derselben Größenordnung wie die von Noradrenalin allein bewirkte Unterdrückung der Spasmen. Signifikant verstärkt werden konnte die Noradrenalinwirkung nur im Falle der Kombination aus Noradrenalin  $10^{-8}$  M und DHE  $10^{-5}$  M. Umgekehrt konnte die spasmenhemmende Wirkung von DHE  $10^{-5}$  M durch Zusatz von Noradrenalin  $10^{-5}$  M signifikant verstärkt werden ( $p < 0,028$  in I).

(Vergleiche Tabelle 13 - 15).

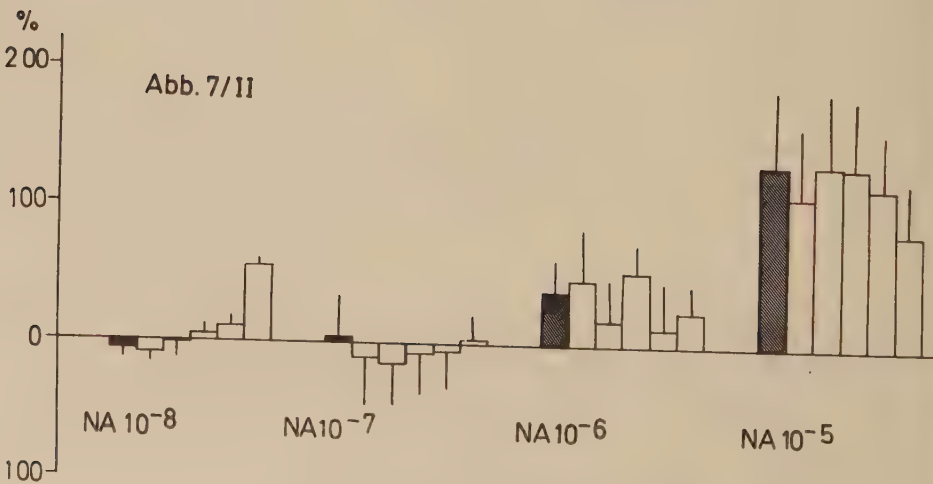
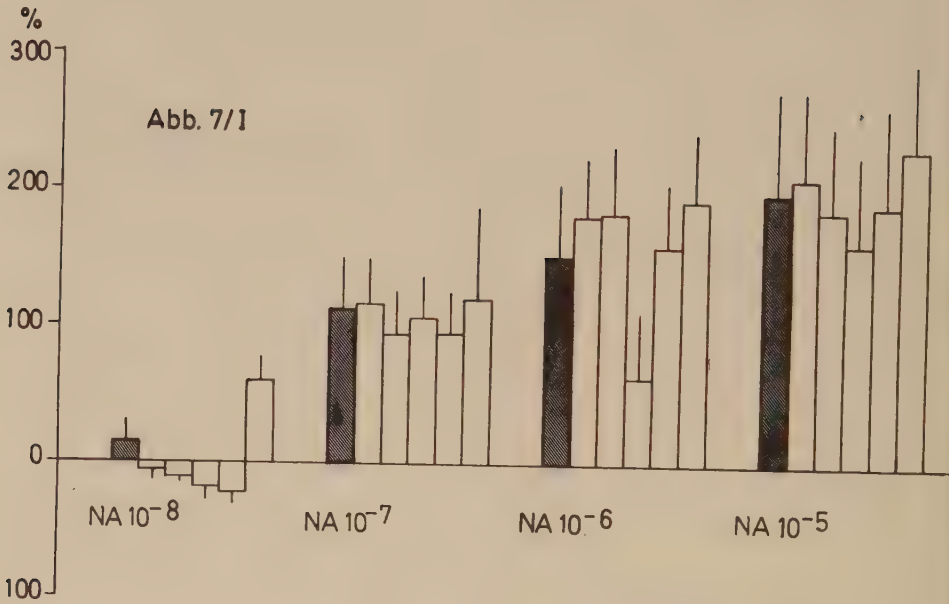


Abb. 7 COLON HISTAMIN DHE

Abb. 7 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und DHE gegenüber Acetylcholin am Colon.

ab) Noradrenalin und Pindolol

(Abb. 8 und Tabelle 6) Entsprechend Abb. 8/I liegen im Vergleich zur spasmolytischen Wirkung von Noradrenalin ohne Zusatz von Pi die Hemmungswerte niedriger, wenn man Noradrenalin in Verbindung mit mittleren Konzentrationen ( $10^{-9}$  M bis  $10^{-7}$  M) von Pindolol anwendet. Durch Kombination mit hohen Dosen Pindolol ( $>10^{-7}$  M) kann die spasmenhemmende Wirkung des Noradrenalin (in Konzentrationen  $<10^{-7}$  M) in gewissem Umfang verstärkt werden: (vergl. Abb. 8/II)

NA  $10^{-8}$  M + Pi  $10^{-7}$  M  $p < 0,028$ ; NA  $10^{-8}$  M + Pi  $10^{-6}$  M  $p < 0,04$   
(NA  $10^{-8}$  M + Pi  $10^{-5}$  M  $p < 0,06$ )

Wie Abb. 8/II ersichtlich macht, ist die Spasmolyse, die bei Kombination mit Pindolol  $10^{-5}$  erreicht wird, geringer als die Spasmolyse durch Noradrenalin kombiniert mit DHE  $10^{-5}$  M.

Umgekehrt kann die spasmolytische Wirkung von Pindolol  $10^{-5}$  M durch Zusatz hoher Konzentrationen von Noradrenalin noch verbessert werden: (vergl. Tabelle 13 - 15)

NA  $10^{-6}$  M + Pi  $10^{-5}$  M  $p < 0,04$  (I)

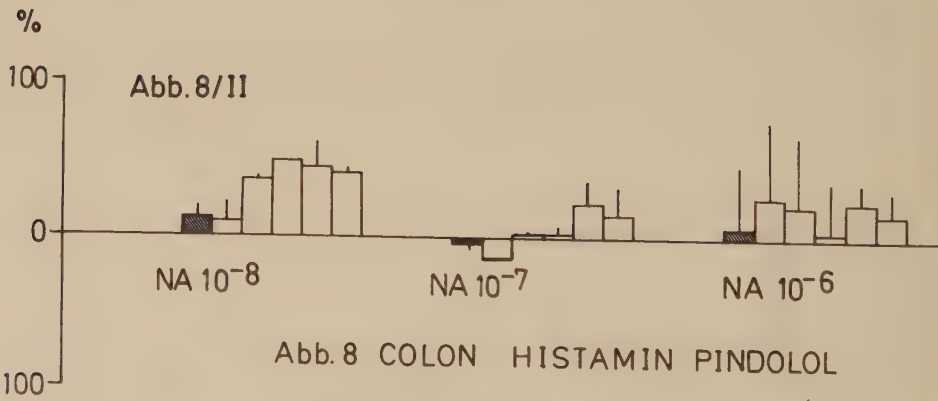
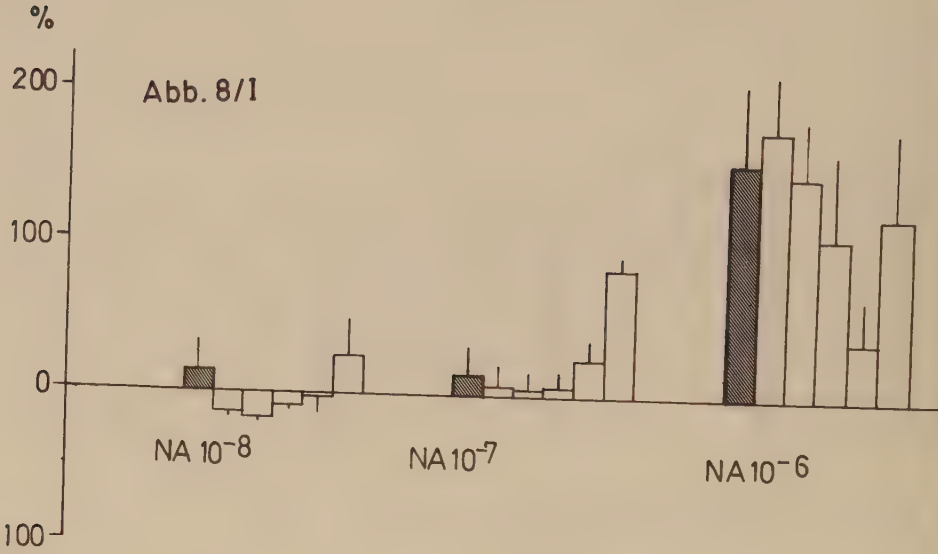


Abb. 8      Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und Pindolol gegenüber Histamin am Colon.

b) Ileum

ba) Noradrenalin und DHE

(Abb. 9 und Tabelle 7) Wie aus Abb. 9/I hervorgeht, steigt die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin (ohne Zusatz von DHE) proportional zur angewandten Konzentration. Die spasmenhemmende Wirkung des Noradrenalin wird bei Kombination mit DHE in mittleren Konzentrationen ( $10^{-9}$  bis  $10^{-7}$  M) leicht abgeschwächt, wie die niedrigen Hemmwerte zeigen. Verstärkt wird die Noradrenalinwirkung bei gemeinsamer Anwendung mit DHE in Konzentrationen  $\geq 10^{-6}$  M:

$$\begin{aligned} \text{NA } 10^{-7} \text{ M} + \text{DHE } 10^{-5} \text{ M} \quad p < 3 \times 10^{-7}; \quad \text{NA } 10^{-6} \text{ M} + \text{DHE } 10^{-5} \quad p < 5 \times 10^{-5} \\ \text{NA } 10^{-5} \text{ M} + \text{DHE } 10^{-5} \text{ M} \quad p < 0,05 \end{aligned}$$

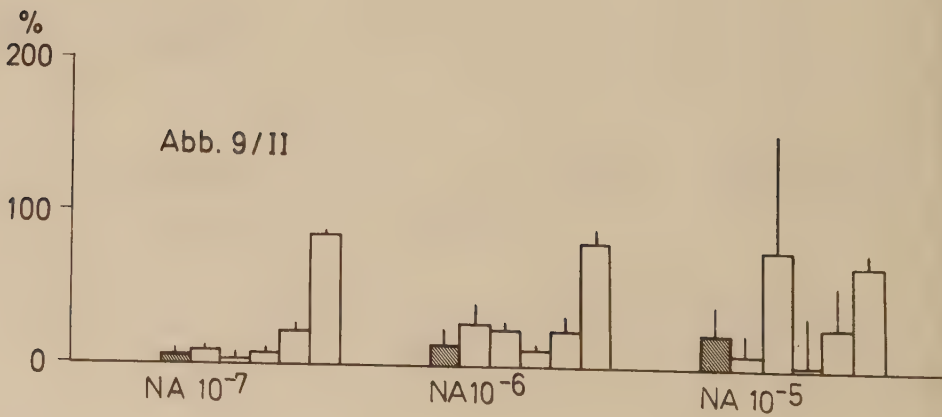
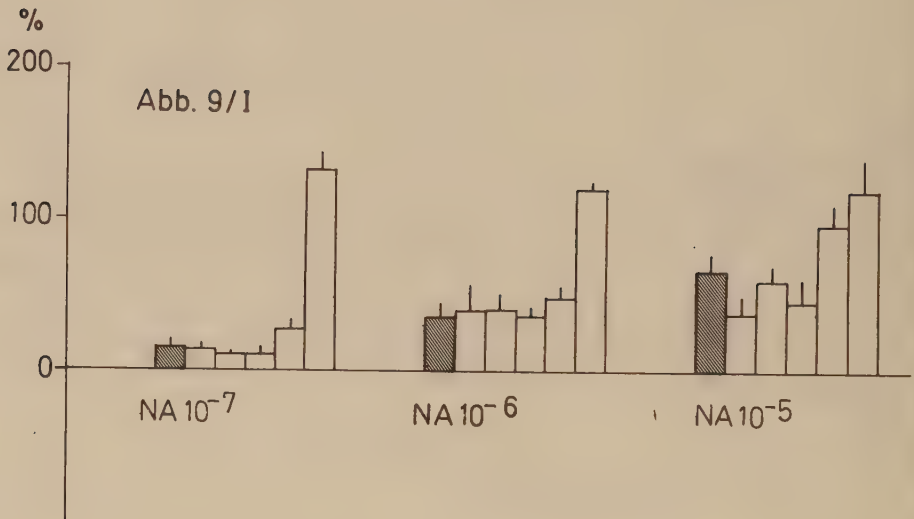


Abb.9 ILEUM HISTAMIN DHE

Abb. 9 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und DHE gegenüber Histamin am Ileum

Abb. 9/II (Bezugsniveau ist die Ausgangslänge  $L_0$ ) zeigt ebenso, daß die Hemmwerte bei Kombination von Noradrenalin mit mittleren Dosen von DHE unter denen bei der alleinigen Anwendung von Noradrenalin liegen. Der aberrierende Wert der Kombination Noradrenalin  $10^{-5}$  M + DHE  $10^{-8}$  M wird außer Betracht gezogen. Der Zusatz hoher Konzentrationen von DHE kann die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin verstärken:

(vergl. Tabelle 13 - 15)

$10^{-7}$  M ( $p < 0,0032$  in I,  $p < 0,027$  in II)

$10^{-6}$  M ( $p < 0,032$  in I)

$10^{-5}$  M ( $p < 2,5 \times 10^{-7}$  in I)

Damit wirkt die Kombination stärker spasmolytisch als die beiden Einzelkomponenten jede für sich allein.

bb) Noradrenalin und Pindolol

(Abb. 10 und Tabelle 8) Entsprechend Abb. 10/I ergeben alle verwendeten NoradrenalinKonzentrationen in Kombination mit PindololKonzentrationen von  $10^{-9}$  M bis  $10^{-6}$  M niedrigere Hemmwerte als Noradrenalin ohne Pindololzusatz. Die Beeinträchtigung der spasmolytischen Wirkung von Noradrenalin durch Pindolol in mittleren Konzentrationen ist teilweise signifikant:

NA  $10^{-8}$  M + Pi  $10^{-8}$   $p < 0,05$ ; NA  $10^{-6}$  M + Pi  $10^{-8}$  M  $p < 0,04$

NA  $10^{-6}$  M + Pi  $10^{-6}$  M  $p < 0,01$

Bei Kombination kleiner NoradrenalinKonzentrationen ( $10^{-8}$  M bis  $10^{-7}$  M) mit Pindolol  $10^{-5}$  M liegen die erzielten Hemmwerte höher als die des Noradrenalin ohne Zusatz von Pindolol. Dies trifft für höhere Dosen Noradrenalin nicht mehr zu.

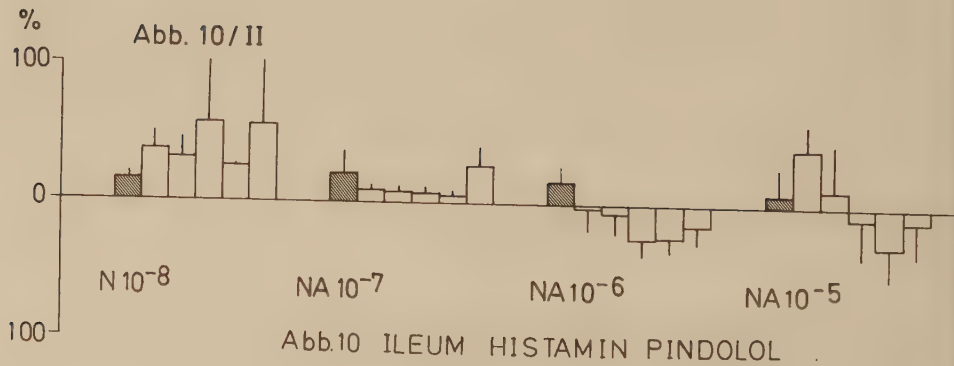
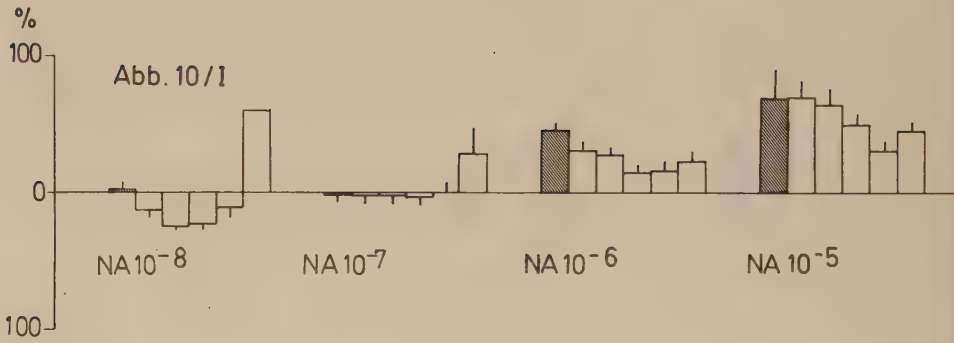


Abb. 10 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und Pindolol gegenüber Histamin am Colon

Wie Abb. 10/II zeigt, wird die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin durch gemeinsame Anwendung mit mittleren Konzentrationen von Pindolol abgeschwächt:

$$\text{NA } 10^{-6} \text{ M} + \text{Pi } 10^{-7} \text{ M } p < 0,03; \text{ NA } 10^{-6} \text{ M} + \text{Pi } 10^{-6} \text{ M } p < 0,029$$

Hohe Pindololkonzentrationen konnten die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin lt. Abb. 10/II nicht verstärken. Hingegen konnte die spasmolytische Wirkung von Pindolol  $10^{-5} \text{ M}$  signifikant verbessert werden durch:  
(vergl. Tab. 13 -15)

$$\text{NA } 10^{-7} \text{ M } (p < 0,0018 \text{ in I, } p < 0,00059 \text{ in II})$$

$$\text{NA } 10^{-6} \text{ M } (p < 0,0018 \text{ in I}) ; \text{ NA } 10^{-5} \text{ M } (p < 0,000044 \text{ in I})$$

### C. SPASMOLYTISCHE WIRKUNG GEGENÜBER SEROTONIN

#### a. Colon

##### aa) Noradrenalin und DHE

(Abb. 11 und Tabelle 9) Die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin (ohne Zusatz von DHE) steigt proportional zur Konzentration (Abb. 11/I). Durch Kombination mit DHE in mittleren Konzentrationen ( $10^{-9} \text{ M}$  bis  $10^{-6} \text{ M}$ ) wird die spasmenhemmende Wirkung des Noradrenalin abgeschwächt. Signifikant niedrigere Hemmwerte zeigten sich im Falle Noradrenalin  $10^{-8} \text{ M}$  + DHE  $10^{-7} \text{ M}$  ( $p < 0,05$ ). Durch Zugabe von DHE in hohen Konzentrationen ( $\geq 10^{-6} \text{ M}$ ) kann die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin nicht verstärkt werden, die erzielten Hemmwerte der Kombinationen mit DHE liegen in derselben Größenordnung wie die Wirkung des

Noradrenalin. Für Abb. 11/II gilt, daß die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin durch Zugabe von DHE in mittleren Konzentrationen abgeschwächt wird; durch Zugabe von Noradrenalin in hoher Konzentration wird sie nicht verbessert. Dagegen kann die spasmolytische Wirkung von DHE  $10^{-5}$  M entscheidend verbessert werden durch die Zugabe von Noradrenalin  $10^{-6}$  M ( $p < 0,0043$  in I) und  $10^{-5}$  M ( $p < 4 \times 10^{-8}$  in I und  $p < 2,68 \times 10^{-7}$  in II), (vergl. Tabelle 13 - 15).

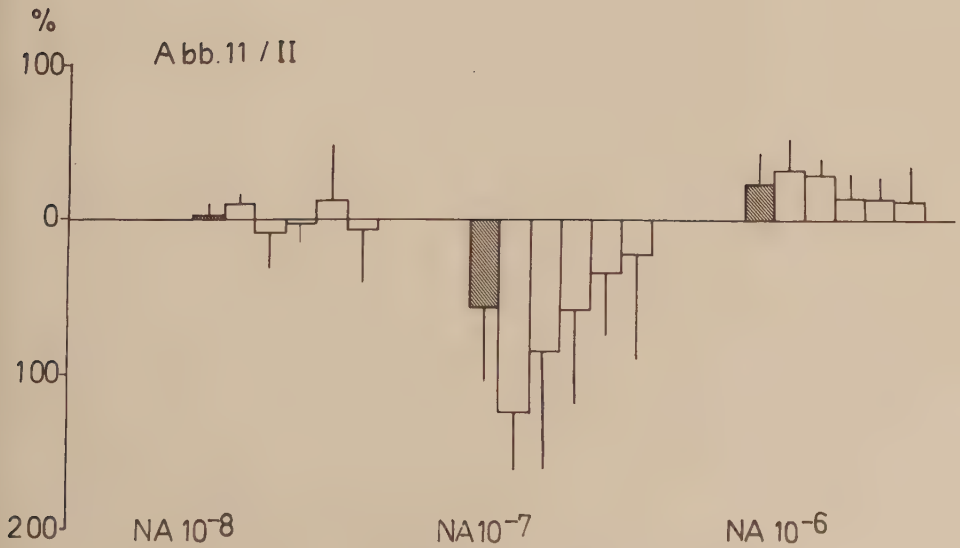
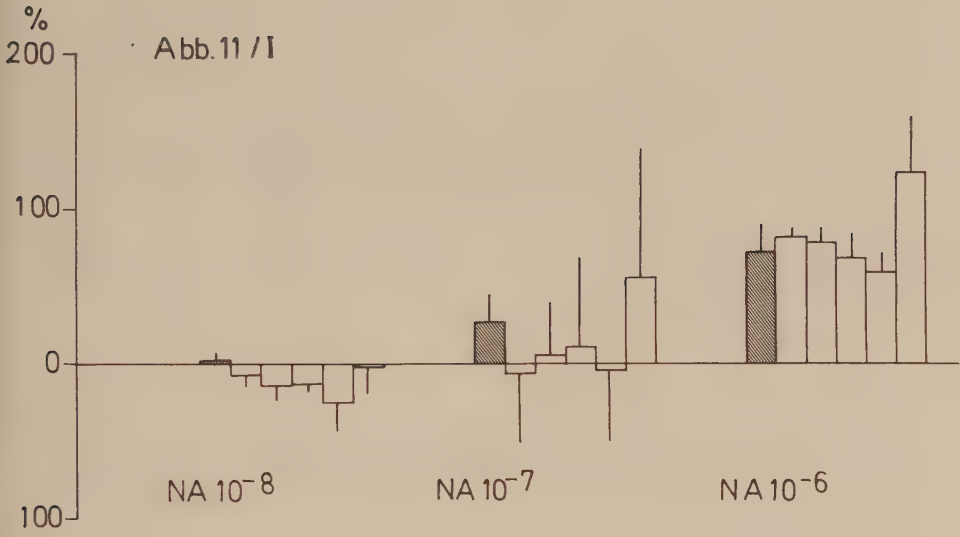


Abb. 11 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und DHE gegenüber Serotonin (=5HT) am Colon.

ab) Noradrenalin und Pindolol

(Abb. 12 und Tabelle 10) Mittlere Konzentrationen von Pindolol ( $10^{-9}$  M bis  $10^{-6}$  M) können die spasmolytische Wirkung von Noradrenalin in den getesteten Konzentrationen  $10^{-7}$  M und  $10^{-6}$  M abschwächen (Abb. 12/I):

$$\begin{aligned} \text{NA } 10^{-7} \text{ M} + \text{Pi } 10^{-8} \text{ M} & \quad p < 0,02; \quad \text{NA } 10^{-7} \text{ M} + \text{Pi } 10^{-7} \text{ M} \quad p < 0,003 \\ \text{NA } 10^{-7} \text{ M} + \text{Pi } 10^{-6} \text{ M} & \quad p < 0,002 \end{aligned}$$

Die gemeinsame Anwendung mit Pindolol  $10^{-5}$  M verbessert die durch Noradrenalin bewirkte Spasmolyse nicht. Die hemmende Wirkung von Noradrenalin  $10^{-7}$  wird durch Kombination mit Pindolol in Konzentrationen  $10^{-6}$  M verstärkt (NA  $10^{-7}$  M + Pi  $10^{-6}$  M  $p < 0,02$ ).

Die Spasmolyse durch Pindolol  $10^{-5}$  M wird nach Zusatz von Noradrenalin  $10^{-6}$  M signifikant verbessert ( $p < 0,000255$  in I,  $p < 0,0351$  in II), (siehe Tab. 13 - 15).

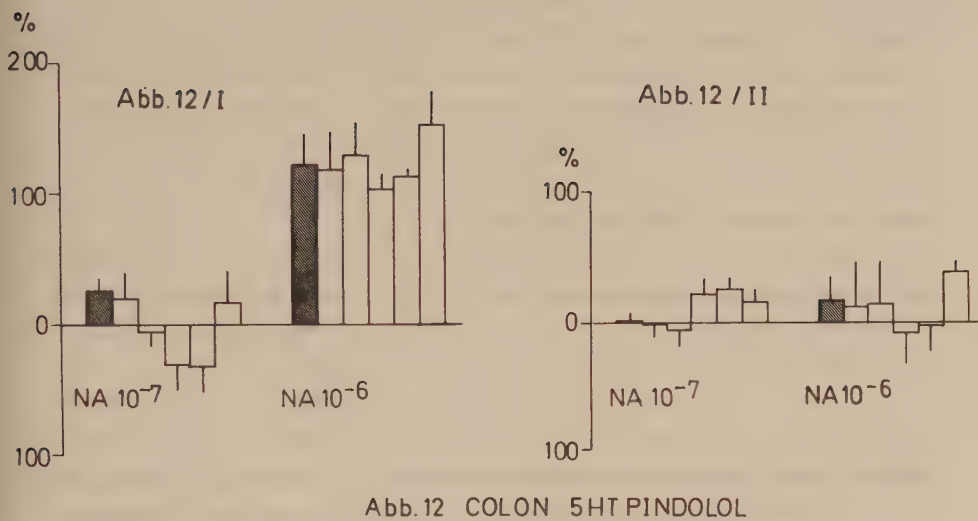


Abb.12 COLON 5HT PINDOLOL

Abb. 12 Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin und Pindolol gegenüber Serotonin am Colon.

b) Ileum

ba) Noradrenalin und DHE

(Tabelle 11) Die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin ist dosisabhängig. Die Kombination mit DHE in mittleren Konzentrationen kann die hemmende Wirkung des Noradrenalin beeinträchtigen:

NA  $10^{-5}$  M + DHE  $10^{-8}$  M  $p < 0,02$  (II)

NA  $10^{-5}$  M + DHE  $10^{-7}$  M  $p < 0,03$  in I,  $p < 0,04$  in II

DHE zeigte am Ileum in Bezug auf den Serotoninspasmus keine hemmende Wirkung.

bb) Noradrenalin und Pindolol

(Tabelle 12) Die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin wird durch Kombination mit Pindolol nicht entscheidend beeinflusst. Die schwache Hemmung des Serotoninspasmus durch Pindolol  $10^{-5}$  M war durch Hinzugabe von Noradrenalin  $10^{-5}$  M signifikant zu verstärken ( $p < 0,0035$  in I).

#### IV. DISKUSSION

Für die Charakterisierung der Rezeptoren, die an den geschilderten Vorgängen am Darm beteiligt sind, bieten sich die folgenden Modellvorstellungen an:

Seit AHLQUIST (1 / 1948) 1948 die adrenergen Rezeptoren in Alpha- und Beta-Rezeptoren unterteilte, versuchte man mit Hilfe von Blockerversuchen und der Verwendung von radioaktiv markierten  $^3\text{H}$ -Transmittersubstanzen, diese Einteilung zu vervollkommen (CELUCH, DUBOCOVICH e.a. (12 / 1978), BARNES (6 / 1980), DUBOCOVICH (35 / 1980), LEFKOWITZ (66 / 1976)). Seither unterscheidet man nach ihrem Wirkungsspektrum  $\text{Beta}_1$ - und  $\text{Beta}_2$ -Rezeptoren, dagegen entsprechend ihrer Lokalisation präsynaptische  $\text{Alpha}_2$ - und postsynaptische  $\text{Alpha}_1$ -Rezeptoren (DEXEY (30 / 1979), DREW (33 / 1980), EL-RAFAI e.a. (36 / 1980), BIRCH, CLOUGH e.a. (9 / 1980), KALSNER e.a. (57 / 1979)).

Es existieren aber auch postsynaptische Alpha-Rezeptoren mit der  $\text{Alpha}_2$ -Struktur (DREW )34 / 1979), DROCHERTY e.a. (28 / 1979), ANDREJAK (3 / 1980), RUFFALO e.a. (85 / 1980)). Alle postsynaptischen Alpha-Rezeptoren können durch Noradrenalin erregt werden. Präsynaptische Alpha-Rezeptoren können die Ausschüttung von Noradrenalin (STARKE (94 / 1977), DIXON e.a. (27 / 1979)) und von Acetylcholin (KILBINGER, WESSLER (60 / 1979), OBERDORF (76 / 1970), SENO e.a. (91 / 1978), PATON, VIZI (80 / 1969), DREW (32 / 1977)) im Sinne einer negativen Rückkoppelung hemmen, präsynaptische Beta-Rezeptoren können sie fördern (LANGER (64 / 1977)). Präsynaptische Alpha-Rezeptoren sind in Nervenendigungen, postsynaptische direkt am glatten Muskel lokalisiert (JENKINSON, MORTON (56 / 1967), LEE (65 / 1970), MC GARTH (71 / 1981)), ebenso die postsynaptischen Beta-Rezeptoren. Nach FLAVAHAN (42 / 1980) können Katecholamine mit  $\text{Alpha}_1$ ,  $\text{Alpha}_2$ - und Beta-Adrenozeptoren reagieren. Alpha-Rezeptoren können ihre erschlaffende Wirkung im Gegensatz zu Beta-Rezeptoren damit prä- und postsynaptisch entfalten, zusätzlich wird in der intestinalen Muskulatur eine exzitatorische Alpha-Adrenozeptorenwirkung beschrieben (BAUER (7 / 1981), CHRISTENSEN (17 / 1975), FURNESS, COSTA (48 / 1979)). Die Entfaltung postsynaptischer Effekte vollzieht sich über einen Lipoproteinrezeptor der Zellmembran, welcher direkte Ladungsänderungen der Membran oder Änderung des CAMP-Spiegels induziert (NAKAHATA e.a. (75 / 1977), MARKSTEIN (69 / 1975), MARSHALL (70 / 1977), HOLZER e.a. (53 / 1980)).

Neben non-cholinergen Nerven (AMBACHE, FREEMAN (2 / 1968) ist Acetylcholin die physiologische Überträgersubstanz der gastrointestinalen Innervation. Die cholinergen Rezeptoren sind muskariner Natur (SAKAI (87 / 1980) und postsynaptisch lokalisiert, wobei die Überträgersubstanz präsynaptisch in Vesikeln synthetisiert, gespeichert und freigesetzt wird (SHEPHERD, VANHOUTTE (93 / 1980). Präsynaptische Ach-Rezeptoren können die Ausschüttung von Acetylcholin (KILBINGER, WESSLER (61 / 1980) und Noradrenalin (SHEPHERD e.a. (92 / 1978)) hemmen.

Histaminrezeptoren werden entsprechend ihres Wirkungsspektrums in exzitatorische  $H_1$ -Rezeptoren und vorwiegend inhibitorische  $H_2$ -Rezeptoren unterteilt (COHEN, WILLEY (19 / 1978), RATTAN, GOYA (84 / 1978), CHIBA (15 / 1977), OKPAKO e.a. (78 / 1978), ERCAN, TÜRKER (37 / 1975)). Inhibitorische  $H_2$ -Rezeptoren konnten in der Längsmuskulatur des Ileums nachgewiesen werden (BJARNE, LUNDBECK (10 / 1979), CHAND, DE ROTH (13 / 1978), FJALLAND (43 / 1979)). Postsynaptische H-Rezeptoren wirken direkt am Erfolgsorgan durch Beeinflussung des Membranpotentials oder des CAMP-Spiegels (UCHIDA, TAGAKI (99 / 1977), CHANG, VINH (14 / 1979), SUZIKI, CASTEELS (95 / 1979), SAEKI (86 / 1981). Präsynaptische H-Rezeptoren können die Noradrenalinausschüttung verstärken oder hemmen (ERCAN, TÜRKER (38 / 1981), POWELL (81 / 1979), FOLDES, HALL (45 / 1979), MARCO (68 / 1980), MC GRATH, SHEPHERD (73 / 1980), ebenso die Acetylcholinausschüttung (SAKAI (88 / 1979)). BERTACCINI und MOLINA (8 / 1979) postulieren noch nicht klassifizierbare Histaminrezeptoren.

GADDUM und PICCARELLI (49 (1957) unterscheiden bei den Serotonin-Rezeptoren einen durch Morphin und Atropin blockierbaren neuronalen M-Rezeptor von einem direkt am glatten Muskel lokalisierten D-Rezeptor, der durch DHE blockierbar ist. WOOLEY und GOMMI (102 / 1964) unterstellen ein an der Zellmembran sitzendes Lipoprotein, das mittels  $Ca^{2+}$ -Verschiebungen als Rezeptor wirkt. Neuere Autoren (APPERLEY, FENIUK (4 / 1980), SAKAI (89 / 1979), CHIBA (16 / 1977)) modifizierten dieses Konzept. Neurale, präsynaptische Serotoninrezeptoren (HAY, WATTSWORTH (51 / 1980), LAMAR, EDVINSSON (62 / 1980)) können an non-cholinergen Fasern die Transmitterausscheidung regulieren (FURNESS, COSTA (48 / 1979), DAY (26 / 1963)). An adrenergen Nervenenden kann Serotonin die Noradrenalinausschüttung verstärken und hemmen (FENIUK, HUMPHREY, WATTS (41 / 1978), FENIUK, HUMPHREY, WATTS (39 / 1979), FENIUK, HUMPHREY,

WATTS (40 / 1979), HUMPHREY (54 / 1978), FOZARD, MWALUKO (46 / 1976) GÖTHERT e.a. (50 / 1979), FOZARD, ALI MOBAROK (47 / 1978), FENIUK, HARE, HUMPHREY (42 / 1981), MC GRATH (72 / 1977), TODA e.a. (97 / 1976)); durch Acetylcholininduktion ausgeschüttetes Serotonin kann die Noradrenalinwirkung auf der Strecke zwischen Vesikelausschüttung und Rezeptorbesetzung unterbrechen (SHEPHERD, VANHOUTTE (93 / 1980)).

Für die Interaktion der genannten Rezeptoren gilt das allgemeine Prinzip, daß ein Rezeptor mit verschiedenen Substanzen ähnlicher Struktur aber verschiedener Affinität besetzt werden kann, deren intrinsic activity nicht notwendig mit der Affinität korrelieren muß. Aus unbekannten Gründen kann die Besetzung z. B. eines adrenergen Rezeptors mit zwei verschiedenen Pharmaka zwei verschiedene Wirkungen zur Folge haben - Kontraktion oder Erschlaffung (SHEPHERD, VANHOUTTE (93 / 1980)).

Daß an beiden Darmabschnitten DHE und Pindolol in mittleren Konzentrationen die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin abzuschwächen vermögen, hat seinen Grund in einer Konkurrenz um die postsynaptischen Alpha- und Beta-Rezeptoren. Dabei verdrängen DHE und Pindolol das Noradrenalin vom Rezeptor, ohne in diesen Konzentrationen selbst eine intrinsic sympathomimetic activity zu entfalten. Daß dieser Effekt beim Pindolol stärker ausgeprägt war, kann erklärt werden durch die relativ niedrige Affinität des Noradrenalin zum Beta-Rezeptor bei gleichzeitig hoher Affinität des Pindolol zum selben. Somit fällt es Pindolol leicht, Noradrenalin vom Beta-Rezeptor zu verdrängen.

Eine intrinsic sympathomimetic activity kann für die spasmolytische Wirkung hoher Dosen DHE und Pindolol unterstellt werden. Die starke auf den Darm erschlaffende Wirkung von DHE ist durch CHU & STÜRMER (18 / 1970) und MÜLLER-SCHWEINITZER (74 / 1974) beschrieben. Laut TSAI & LEFKOWITZ (98 / 1978) ist sie durch Acetylcholin, Histamin und Serotonin kompetitiv antagonisierbar. Die schwächere intrinsic activity des Pindolol kann durch Propanolol nicht allein, sondern nur zusammen mit dem Alpha-Blocker Phentolamin gehemmt werden (KAUMANN (59 / 1980), HIMORI, ISHIMORI (52 / 1977), CARPENTER (11 / 1981), OZAWA e.a. (79 / 1977), DAVIES (25 / 1970)). Offenbar wirkt Pindolol hier teilweise an Alpha-Rezeptoren-Strukturähnlichkeiten bei Alpha- und Beta-Rezeptoren sind nicht auszuschließen, neuerdings nimmt man für beide Interkonversionen ein und derselben Grundstruktur an (LEVITZKY (67 / 1978)).

Die starke intrinsische Aktivität des DHE ist nur eine teilweise Begründung für den überadditiven spasmolytischen Effekt, den es zusammen mit hochkonzentriertem Noradrenalin am Ileum gegen Acetylcholin und Histamin erzielt. Hierbei muß man neben den adrenergen Rezeptoren noch einen weiteren Wirkort unterstellen, an dem Noradrenalin oder DHE zusätzlich angreifen können.

Nimmt man an, daß die adrenergen Rezeptoren durch Noradrenalin und DHE abgesättigt sind und diese beiden Pharmaka dort eine intrinsic sympathomimetic activity entfalten, so könnte überschüssiges DHE um die oben erwähnten adrenergen präsynaptischen Rezeptoren konkurrieren, die durch einen negativen Feedback-mechanismus die Noradrenalinausschüttung modulieren. Durch Blockierung dieser Rezeptoren würde folglich die Noradrenalinausschüttung verstärkt.

Andererseits kann man es sich vorstellen, daß DHE unter Entfaltung einer intrinsischen sympathomimetischen Wirkung die präsynaptischen adrenergen Rezeptoren besetzt, die die Acetylcholinausschüttung drosseln. Auch für Pindolol wäre eine zusätzliche präsynaptische Wirkung vorstellbar:

Die Blockierung präsynaptischer Beta-Rezeptoren, die die Acetylcholinausschüttung steigern.

Die Erwägung präsynaptischer Vorgänge ist aber nur begrenzt verwertbar, da meine Präparationen kaum präsynaptische Elemente enthielten und eine Verbindung zum stimulierenden Nerven fehlte. Folglich dürften postsynaptische Modelle der Realität besser gerecht werden:

Der Überschuß von hochdosiertem DHE, der nicht an der Konkurrenz um den postsynaptischen Alpha-Adrenoceptor teilnimmt, könnte an andere postsynaptische Rezeptoren unspezifisch binden. Eine Affinität zu Acetylcholin- und Histaminrezeptoren ist nachgewiesen (siehe oben). Ihre kompetitive Besetzung mit DHE könnte sie für die beiden Spasmogene unzugänglich machen, zusätzlich wäre die Entfaltung einer intrinsischen erschlaffenden Wirkung von DHE an diesen Rezeptoren vorstellbar. Dies wäre dann ein alternativer Effekt am gleichen Rezeptor nach dem oben geschilderten Modell von SHEPHERD und VANHOUTTE (93 /1980). Voraussetzung für die vorangegangene Überlegung ist selbstverständlich, daß der Teil des DHE, der Noradrenalin vom Adrenoceptor verdrängt hat, dort selbst eine intrinsic sympathomimetic activity zeigt.

Andererseits kann auch das vom Adrenoceptor verdrängte Noradrenalin einen anderen postsynaptischen Rezeptor unspezifisch besetzen. Damit wäre wiederum

die Forderung erfüllt, daß an zwei verschiedenen Angriffspunkten Pharmaka eine spasmolytische Wirkung zeigen:

Die sogenannten "spare alpha-rezeptors" (spare, dt. Reserve-) besitzen eine geringere Affinität zu Katecholaminen und werden erst durch hohe Noradrenalin Dosen erregt, dann werden alle anderen Adrenoceptoren durch Sympathomimetika und Blockersubstanzen besetzt sind. Solche spare receptors, die intestinale Erschlaffung vermitteln, sind im Darmtrakt des Meerschweinchens nachgewiesen (TAKAYANAGI e.a. (96 / 1980), KUNOS (62 / 1978)). Im Falle des Histaminspasmus, für dessen Lösung ebenfalls muskuläre Adrenoceptoren verantwortlich sind (O'DONNELL e.a. (79 / 1978)) kann verdrängtes Noradrenalin aufgrund von Strukturähnlichkeiten ebenfalls mit einer gewissen Affinität an  $H_2$ -Rezeptoren binden (COOK, MC LEOD (20 / 1980)). Diese inhibitorischen Histaminrezeptoren haben eine höhere Ansprechschwelle als die exzitatorischen  $H_1$ -Rezeptoren, deren Wirkung im Normalfall überwiegt.

Schwächerer intrinsischer Aktivität und der offenbar geringer ausgeprägten Fähigkeit, an andere Rezeptoren unspezifisch zu binden, ist es zuzuschreiben, daß die Kombination von Noradrenalin mit Pindolol nicht stärker spasmolytisch wirkt als Noradrenalin alleine. Noradrenalin bestreitet hier die Spasmolyse praktisch allein, da es wegen seiner höheren Affinität das Pindolol vom Alpha-Rezeptor verdrängt. Daß Pindolol aber zur Entfaltung seiner inhibitorischen intrinsischen Wirkung den Alpha-Rezeptor mitbenötigt, zeigt die Blockierbarkeit durch Phentolamin (siehe oben).

SHEPHERD und VANHOUTTE (95 / 1979) zeigen am Beispiel verschiedener Widerstandsgefäße und Venen, daß die Intensität einer rezeptorbedingten Wirkung von der Dichte der Besiedlung des Erfolgsorgans mit entsprechenden Rezeptoren abhängig ist. Demnach ist der Grund für das Ausbleiben einer überadditiven Wirkung einer Kombination von DHE und Noradrenalin am Colon kaum in qualitativen Unterschieden der Rezeptorenbesiedelung beider Darmabschnitte zu suchen. Vielmehr dürfte bei gleichen Rezeptorarten in beiden Teilen ein relatives Überwiegen noradrenalinempfindlicher Alpha-Rezeptoren gegenüber allen anderen Rezeptoren zu finden sein. So erklärt sich, warum am Colon schon Noradrenalin alleine eine maximale Erschlaffung und Spasmolyse bewirkt.

Der Grund für das außergewöhnliche Verhalten der durch Serotonin erzeugten

Spasmen mag in der großen Ähnlichkeit zwischen Noradrenalin- und Serotoninrezeptoren liegen. Dies macht eine kreuzweise Erregung dieser Rezeptoren möglich (CURZO (24 / 1972), PURDY e.a. (83 / 1981), APPERLEY e.a. (5 / 1976), INNES (55 / 1969), DRAKONTIDES (3 / 1972)). Dabei können Alpha-Blocker um Serotoninrezeptoren zu konkurrieren (KAPUR, MATTRAM (58 / 1979), COOPER (21 / 1979)). Die erschlaffende Wirkung wird durch Alpha<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelt, an denen Noradrenalin durch DHE verdrängt wird. Unterstellt man aber, daß das freigesetzte Noradrenalin nun in gleicher Weise wie 5HT die Serotoninrezeptoren besetzt und erregt (Konkurrenz um einen strukturähnlichen Rezeptor), so wird der spasmolytische Effekt teilweise wieder aufgehoben und eine überadditive Wirkung bleibt aus. Zudem ist zu berücksichtigen, daß Serotonin neben seiner Spasmogenwirkung auch noch die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin an noch unbekannter Stelle unterbrechen kann. Schließlich wäre noch vorstellbar, daß DHE um die Serotoninrezeptoren konkurriert und diese wie das Spasmogen selbst erregt. Insgesamt wird neben den postsynaptischen Adrenoceptoren von Noradrenalin oder DHE kein zweiter Wirkort besetzt, der seinerseits eine Spasmolyse vermitteln könnte. Beide Substanzen besitzen offenbar zu den Serotoninrezeptoren mehr Affinität, als zu den Rezeptoren, die bei Absättigung der Alpha-Adrenoceptoren im Falle des Acetylcholin- und Histaminspasmus besetzt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zeigt sich der Sinn der getätigten differenzierten Betrachtungsweise der Hemmwerte, einmal unter Betrachtung der aktuellen Länge als Bezugsniveau (I), einmal unter Bezugnahme auf die Ausgangslänge  $L_0$  (II). Die Hemmwerte liegen in II durchwegs niedriger als in I. Das heißt, die erzielte Hemmung der Spasmen erscheint von der aktuellen Länge des Darmes aus gesehen größer, als von der Ausgangslänge aus betrachtet. Dies aber bedeutet, daß die jeweilige aktuelle Länge überzufällig häufig unter  $L_0$  lag. Folglich ist im Laufe der Versuche der Grundtonus des Darmes stetig angestiegen, was sich auch bei Betrachtung der registrierten Kurven bestätigt. Ob dies eine langfristige Pharmakonwirkung war oder eine Folge der durch die häufige Kontraktionsauslösung bedingten Irritation des Organes, ist unbestimmt. Auf jeden Fall läßt sich feststellen, daß sich der Darm auf mehrere Applikationen von Noradrenalin und DHE bzw. Pindolol hin tonisch kontrahiert, wenn auch bei jeder einzelnen Applikation Herabsetzung von Grundtonus und motorischer Aktivität und Spasmolyse vorhanden sind.

Die Fehlermöglichkeiten lagen in der Tatsache, daß gleich zwei Pharmaka auf einmal auf ihre spasmolytische Wirkung getestet wurden sowie in der inkonstanten Reaktionsweise, besonders des Colons. Trotz des damit bedingten bisweiligen hohen standard errors konnte man über die Reaktion des Darmes auf Noradrenalin, DHE und Pindolol eindeutig Klarheit gewinnen, da charakteristische Verhaltensmuster mit steter Regelmäßigkeit auftraten und durch die Statistik signifikant belegt werden konnten.

Die Grenzen des vorliegenden Experimentes liegen in der Tatsache, daß es sich um einen in vitro-Versuch handelt. Gerade die Einbeziehung präsynaptischer Mechanismen in die Erwägungen ist angesichts ihrer Vielzahl und in neueren Versuchen immer wieder bestätigten Wichtigkeit unentbehrlich. Dies ist aber nur durch Arbeiten in vivo möglich, wo präsynaptische Elemente und Verbindung zum stimulierenden Nerven erhalten bleiben.

## V. ZUSAMMENFASSUNG

Versuchsziel war es, zu erfahren, wie sich Sympathomimetika und Rezeptorenblocker in ihrer spasmolytischen Wirkung verhalten, wenn man sie gemeinsam am Darm appliziert. Zu diesem Zweck wurden am isolierten Meerschweinchencolon und -ileum Kombinationen aus Noradrenalin und DHE bzw. Pindolol angewandt, um Spasmen zu hemmen, die durch Acetylcholin, Histamin und Serotonin erzeugt wurden. Die Kontraktionen des Darmes erfolgten isoton und wurden via mechano-elektrischem Wandler mittels Brückenschaltung gemessen. Die prozentuelle Hemmung der Spasmen ging in die Statistik ein. In mittleren Konzentrationen (bes.  $10^{-8}$  M bis  $10^{-7}$  M) zeigte Pindolol eine stärkere Neigung als DHE, die spasmolytische Wirkung des Noradrenalin zu beeinträchtigen, d.h., es ergaben sich niedrigere Hemmwerte als durch Noradrenalin allein. In hohen Dosen wirkten beide Blocker, DHE stärker als Pindolol, spasmolytisch. Am Ileum zeigte sich bezüglich des Acetylcholin- und Histaminspasmus mit Noradrenalin und DHE eine überadditive spasmolytische Wirksamkeit. Die Spasmolyse durch Kombinationen aus Noradrenalin mit hohen Dosen Pindolol war erheblich geringer. Am Colon war die erschlaffende Wirkung des Noradrenalin so ausgeprägt, daß sie durch keinen Blocker mehr zu verbessern war.

Die spasmolytische Wirkung von DHE und Pindolol war gegenüber Serotonin am schwächsten ausgeprägt.

Zur Erklärung wird die intrinsic sympathomimetic activity herangezogen, die erst in hohen Konzentrationen auftritt und für DHE stärker als für Pindolol ist. In mittleren Konzentrationen konkurrieren beide Blocker um den Adrenoceptor, ohne noch eine intrinsic activity zu entfalten. In höheren Konzentrationen tritt ihre intrinsic sympathomimetic activity zutage, zusätzlich können von überschüssigem DHE oder in großer Menge freigesetztem Noradrenalin zusätzliche inhibitorische Rezeptoren (spare receptors,  $H_2$ -Rezeptoren u.a.) erregt werden. Ausnahmen zeigen sich beim Serotoninspasmus. Im Laufe der Versuche war ein Anstieg des Grundtonus zu verzeichnen, der bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

# VI. TABELLEN

| I                            |            | II      |        |  |       |
|------------------------------|------------|---------|--------|--|-------|
|                              | Hemmung SE | Hemmung | SE     |  |       |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -36,47     | 11,74   | 21,06  |  | 16,38 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | -26,97     | 12,51   | 16,73  |  | 22,66 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -29,73     | 5,03    | 44,57  |  | 27,45 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -31,77     | 6,41    | 8,86   |  | 13,22 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | -19,83     | 12,68   | 12,12  |  | 16,86 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -110,13    | 33,53   | -42,34 |  | 19,08 |

Tabelle 1      Hemmwerte von NA  $10^{-5}$  M in Verbindung mit verschiedenen Konzentrationen von DHE.

Alle Verbindungen verstehen sich in M.

Hemmungen haben ein negatives Vorzeichen, Verstärkungen ein positives Vorzeichen.

Werte, die sich auf die aktuelle Ruhelänge beziehen, erhalten den Index I, Werte, die sich auf die Ausgangslänge beziehen, den Index II.

SE entspricht dem standard error.

Diese Ausführungen treffen für alle weiteren Darstellungen zu.

|                              | I         | II     |         |           |
|------------------------------|-----------|--------|---------|-----------|
|                              | Hemmung % |        | SE      | Hemmung % |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -285,63   | 79,72  | -100,68 | 46,87     |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-9}$ | -302,36   | 78,26  | -59,98  | 60,31     |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-8}$ | -300,38   | 112,35 | -32,83  | 43,77     |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-7}$ | -342,89   | 87,50  | -42,87  | 65,95     |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-6}$ | -283,73   | 87,31  | -39,34  | 89,11     |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-5}$ | -350,44   | 115,86 | -178,71 | 103,04    |

Tabelle 2      Hemmwerte von NA  $10^{-5}$  M in Verbindung mit verschiedenen Konzentrationen von DHE

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-9}$ Eigenwirkung    | 23,89     | 20,9  | 23,1      | 21,77 |
| NA $10^{-9}$ + DHE $10^{-9}$ | -6,2      | 0     | -23,1     | 0     |
| NA $10^{-9}$ + DHE $10^{-8}$ | 0         | 0     | -49,18    | 50,82 |
| NA $10^{-9}$ + DHE $10^{-7}$ | -0,93     | 1,99  | -24,93    | 10,57 |
| NA $10^{-9}$ + DHE $10^{-6}$ | -11,63    | 7,63  | -28,15    | 10,15 |
| NA $10^{-9}$ + DHE $10^{-5}$ | -41,92    | 13,4  | -40,35    | 11,76 |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung    | 7,19      | 7,19  | 9,94      | 6,08  |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -1,98     | 1,15  | -3,21     | 16,38 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | -4,5      | 4,5   | 21,53     | 2,35  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -13,43    | 0     | 20,9      | 0     |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -13,93    | 8,19  | 15,59     | 3,35  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | -26,4     | 8,18  | -49,31    | 20,72 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -65,78    | 13,68 | -45,21    | 9,83  |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -5,85     | 7,96  | 11,15     | 4,07  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-9}$ | -13,27    | 25,57 | 0,59      | 25,53 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-8}$ | -3,84     | 2,27  | 36,62     | 21,44 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-7}$ | -2,0      | 1,97  | 16,04     | 2,73  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-6}$ | -9,38     | 2,49  | 1,09      | 19,2  |
| Na $10^{-6}$ + DHE $10^{-5}$ | -146,2    | 36,11 | -48,18    | 29,3  |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -17,97    | 4,49  | 14,53     | 4,50  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-9}$ | -3,56     | 7,24  | 13,13     | 4,12  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-8}$ | -12,94    | 7,87  | 5,75      | 7,62  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-7}$ | -13,1     | 8,11  | 29,11     | 13,0  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-6}$ | -19,62    | 10,93 | 9,23      | 2,26  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-5}$ | -105,77   | 11,26 | -69,06    | 9,64  |

Tabelle 3 Noradrenalin und DHE am Ileum,  $\bar{x}$  entspricht dem Mittelwert

|                             | I         |      | II        |       |
|-----------------------------|-----------|------|-----------|-------|
|                             | $\bar{x}$ | SE   | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-9}$ Eigenwirkung   | 23,89     | 20,9 | 23,1      | 21,77 |
| NA $10^{-9}$ + Pi $10^{-7}$ | 1,33      | 0    | 1,16      | 0     |
| NA $10^{-9}$ + Pi $10^{-6}$ | -4,65     | 4,65 | -12,79    | 0     |
| NA $10^{-9}$ + Pi $10^{-5}$ | -22,09    | 0    | -12,79    | 0     |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung   | 7,19      | 7,19 | 9,94      | 6,08  |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung   | -1,98     | 1,5  | -3,21     | 16,38 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-7}$ | 13,16     | 0    | 21,05     | 0     |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-6}$ | 5,26      | 0    | 0         | 0     |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-5}$ | -18,42    | 0    | 13,16     | 0     |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung   | -5,85     | 7,96 | 11,15     | 4,07  |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-6}$ | -6,12     | 0    | 32,65     | 0     |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-5}$ | -22,45    | 0    | 20,41     | 0     |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung   | -17,97    | 4,49 | 14,53     | 4,5   |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-7}$ | -4,02     | 0    | 34,69     | 0     |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-6}$ | -6,12     | 0    | 32,65     | 0     |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-5}$ | -22,45    | 0    | 20,41     | 0     |

Tabelle 4 Noradrenalin und Pindolol am Ileum

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung    | -15,68    | 14,41 | 6,7       | 6,51  |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-9}$ | 6,2       | 8,66  | 8,38      | 8,87  |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-8}$ | 10,62     | 5,29  | 1,95      | 12,05 |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-7}$ | 18,12     | 8,57  | -4,03     | 7,09  |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-6}$ | 22,11     | 8,05  | -10,1     | 7,21  |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-5}$ | -60,5     | 16,11 | -55,14    | 4,36  |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -111,89   | 37,13 | -4,14     | 28,43 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | -115,98   | 32,36 | 10,5      | 35,33 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -93,12    | 31,99 | 14,98     | 30,49 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -106,5    | 30,20 | 7,49      | 27,63 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | -95,18    | 30,36 | 6,73      | 25,56 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -120,00   | 67,18 | -1,53     | 19,48 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -151,61   | 51,90 | -38,62    | 20,34 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-9}$ | -181,40   | 40,67 | -46,7     | 36,94 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-8}$ | -183,36   | 49,57 | -17,38    | 29,40 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-7}$ | -63,65    | 47,48 | -52,55    | 19,41 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-6}$ | -158,00   | 45,61 | -12,06    | 33,02 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-5}$ | -191,85   | 49,67 | -24,72    | 19,00 |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -197,96   | 73,15 | -131,54   | 53,84 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-9}$ | -208,87   | 62,72 | -108,80   | 56,35 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-8}$ | -184,41   | 60,01 | -131,73   | 51,45 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-7}$ | -160,86   | 65,40 | -130,86   | 52,00 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-6}$ | -188,38   | 69,70 | -116,60   | 40,12 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-5}$ | -229,48   | 58,91 | -82,31    | 35,42 |

Tabelle 5

Die Wirkung von Noradrenalin und DHE am Colon mit Histamin als Spasmogen

|                             | I         |       | II        |       |
|-----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                             | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung   | -14,09    | 19,11 | -11,93    | 7,08  |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-9}$ | 15,42     | 3,29  | -9,20     | 12,29 |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-8}$ | 17,35     | 3,03  | -36,75    | 2,05  |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-7}$ | 8,16      | 2,04  | -49,00    | 0,00  |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-6}$ | 3,05      | 9,15  | -46,95    | 12,25 |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-5}$ | -24,5     | 24,50 | -41,45    | 1,45  |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung   | -14,9     | 17,00 | 3,78      | 3,68  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-9}$ | -6,30     | 13,70 | 13,90     | 0,9   |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-8}$ | -5,1      | 12,50 | -2,45     | 1,25  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-7}$ | -7,0      | 10,7  | -2,53     | 4,88  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-6}$ | -24,40    | 13,3  | -22,05    | 14,95 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-5}$ | -82,75    | 9,85  | -14,05    | 17,75 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung   | -153,83   | 51,02 | -7,30     | 39,33 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-9}$ | -175,50   | 36,50 | -26,98    | 49,85 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-8}$ | -146,00   | 37,20 | -21,95    | 43,40 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-7}$ | -106,58   | 54,60 | -4,18     | 31,98 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-6}$ | -38,19    | 27,69 | -24,13    | 13,07 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-5}$ | -120,7    | 54,20 | -16,50    | 14,66 |

Tabelle 6      Noradrenalin und Pindolol am Colon

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -15,22    | 5,27  | -4,85     | 5,07  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | -13,66    | 4,66  | -8,32     | 2,95  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -9,95     | 2,55  | -2,96     | 4,06  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -9,45     | 4,89  | -6,97     | 3,06  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | -26,95    | 4,57  | -21,60    | 3,58  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -131,67   | 11,73 | -85,21    | 2,98  |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -34,66    | 8,27  | -13,34    | 10,04 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-9}$ | -39,03    | 15,91 | -26,71    | 12,65 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-8}$ | -39,50    | 8,50  | -23,90    | 5,51  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-7}$ | -35,79    | 6,27  | -10,52    | 4,81  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-6}$ | -47,06    | 5,54  | -23,68    | 8,02  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-5}$ | -118,33   | 4,15  | -81,03    | 8,10  |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -64,45    | 9,36  | -22,02    | 17,93 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-9}$ | -37,88    | 10,03 | -8,39     | 13,36 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-8}$ | -159,47   | 8,94  | -76,42    | 73,73 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-7}$ | -44,58    | 15,49 | -1,33     | 31,70 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-6}$ | -95,92    | 12,58 | -26,28    | 25,89 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-5}$ | -117,41   | 19,13 | -67,83    | 7,29  |

Tabelle 7 Die Wirkung von Noradrenalin und DHE gegen den Histaminspasmus am Ileum

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung    | -1,19     | 6,32  | -14,95    | 5,95  |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-9}$  | 13,55     | 5,85  | -36,70    | 11,10 |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-8}$  | 25,64     | 1,24  | -31,40    | 13,40 |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-7}$  | 23,15     | 3,75  | -57,70    | 42,30 |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-6}$  | 10,15     | 6,25  | -25,52    | 0,12  |
| NA $10^{-8}$ + Pi $10^{-5}$  | -60,20    | 46,80 | -55,25    | 44,75 |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | 1,05      | 5,61  | -20,97    | 16,13 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-9}$  | 1,57      | 5,75  | -7,98     | 2,69  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-8}$  | 1,47      | 5,89  | -7,90     | 2,66  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-7}$  | 2,54      | 6,06  | -6,13     | 4,34  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-6}$  | -0,05     | 6,96  | -5,49     | 3,12  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-5}$  | -28,78    | 18,54 | -26,23    | 13,99 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -45,20    | 4,64  | -15,85    | 10,64 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-9}$  | -30,20    | 6,69  | 3,22      | 16,04 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-8}$  | -27,77    | 4,89  | 6,26      | 13,48 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-7}$  | -14,07    | 4,89  | 25,28     | 10,39 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-6}$  | -15,53    | 6,74  | 24,51     | 9,50  |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-5}$  | -22,79    | 8,89  | 15,28     | 11,84 |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -68,26    | 20,11 | -6,89     | 20,90 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-9}$  | -69,31    | 9,74  | -41,07    | 16,73 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-8}$  | -63,66    | 10,63 | -11,24    | 32,75 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-7}$  | -49,05    | 5,99  | 8,53      | 28,78 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-6}$  | -30,27    | 6,93  | 28,12     | 23,64 |
| NA $10^{-5}$ ü+ Pi $10^{-5}$ | -43,11    | 7,57  | 10,18     | 25,14 |

Tabelle 8 Die Wirkung von Noradrenalin und Pindolol gegen den Histaminspasmus am Ileum

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-8}$ Eigenwirkung    | -1,82     | 4,53  | -2,43     | 6,59  |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-9}$ | 6,09      | 6,79  | -9,61     | 11,41 |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-8}$ | 15,08     | 8,58  | 9,96      | 21,15 |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-7}$ | 13,63     | 4,88  | 2,61      | 14,74 |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-6}$ | 25,62     | 19,15 | -12,19    | 36,06 |
| NA $10^{-8}$ + DHE $10^{-5}$ | 1,32      | 18,26 | 7,05      | 33,84 |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -37,05    | 18,79 | 56,37     | 46,77 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | 6,26      | 45,10 | 124,34    | 37,83 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -5,86     | 34,80 | 84,95     | 73,27 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -11,62    | 55,43 | 58,38     | 57,08 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | 3,94      | 46,81 | 34,65     | 39,36 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -56,37    | 83,64 | 33,85     | 67,73 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -73,94    | 16,71 | -23,57    | 18,74 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-9}$ | -83,64    | 5,95  | -32,64    | 20,92 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-8}$ | -79,38    | 9,27  | -29,05    | 9,69  |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-7}$ | -69,90    | 15,07 | -15,68    | 15,14 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-6}$ | -60,00    | 12,29 | -15,17    | 14,28 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-5}$ | -127,00   | 36,19 | -12,75    | 23,88 |

Tabelle 9 Die Wirkung von Noradrenalin und DHE auf den Serotoninspasmus am Colon

|                             | I         |       | II        |       |
|-----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                             | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung   | -25,67    | 10,08 | -1,12     | 4,27  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-9}$ | -9,74     | 9,62  | 1,12      | 11,04 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-8}$ | 6,08      | 11,66 | 5,67      | 13,55 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-7}$ | 32,17     | 19,00 | -22,33    | 12,30 |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-6}$ | 33,07     | 20,48 | -26,44    | 8,29  |
| NA $10^{-7}$ + Pi $10^{-5}$ | -17,17    | 23,69 | -16,56    | 10,72 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung   | -124,00   | 23,94 | -17,00    | 18,86 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-9}$ | -119,47   | 29,17 | -12,63    | 34,13 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-8}$ | -131,00   | 25,37 | -13,75    | 34,58 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-7}$ | -105,50   | 12,86 | 7,73      | 25,88 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-6}$ | -115,73   | 6,33  | 1,60      | 19,97 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-5}$ | -155,25   | 26,00 | -39,39    | 7,59  |

Tabelle 10 Die Wirkung von Noradrenalin und Pindolol auf den Serotonin-spasmus am Colon

|                              | I         |       | II        |       |
|------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                              | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-7}$ Eigenwirkung    | -8,02     | 5,94  | -17,98    | 21,90 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-9}$ | -5,89     | 4,95  | 6,27      | 4,73  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-8}$ | -4,31     | 7,08  | 6,26      | 6,28  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-7}$ | -3,72     | 11,25 | 10,58     | 9,68  |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-6}$ | -3,41     | 14,24 | 0,31      | 14,00 |
| NA $10^{-7}$ + DHE $10^{-5}$ | -16,92    | 21,60 | -24,63    | 12,24 |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung    | -62,31    | 14,00 | -23,41    | 18,61 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-9}$ | -70,08    | 18,68 | -27,46    | 18,08 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-8}$ | -75,49    | 22,56 | -33,52    | 21,59 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-7}$ | -69,33    | 27,57 | -43,03    | 17,68 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-6}$ | -57,71    | 31,15 | -32,70    | 19,81 |
| NA $10^{-6}$ + DHE $10^{-5}$ | -90,48    | 18,25 | -43,82    | 16,18 |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung    | -73,50    | 5,94  | -47,46    | 7,41  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-9}$ | -51,94    | 11,09 | -24,99    | 11,14 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-8}$ | -52,39    | 16,76 | -13,57    | 10,10 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-7}$ | -42,92    | 10,41 | -20,41    | 8,42  |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-6}$ | -34,99    | 57,03 | -74,54    | 11,53 |
| NA $10^{-5}$ + DHE $10^{-5}$ | -43,58    | 14,86 | -33,82    | 21,69 |

Tabelle 11 Die Wirkung von Noradrenalin und DHE gegen den Serotoninspasmus am Ileum

|                             | I         |       | II        |       |
|-----------------------------|-----------|-------|-----------|-------|
|                             | $\bar{x}$ | SE    | $\bar{x}$ | SE    |
| NA $10^{-6}$ Eigenwirkung   | -66,69    | 13,45 | -13,05    | 16,53 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-9}$ | -74,84    | 13,46 | -34,12    | 20,57 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-8}$ | -77,37    | 13,06 | -35,31    | 20,43 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-7}$ | -67,52    | 17,50 | -28,03    | 20,24 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-6}$ | -58,03    | 19,82 | -25,04    | 21,88 |
| NA $10^{-6}$ + Pi $10^{-5}$ | -30,38    | 33,79 | -60,00    | 32,85 |
| NA $10^{-5}$ Eigenwirkung   | -40,31    | 10,76 | 0,42      | 5,26  |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-9}$ | -38,44    | 6,21  | 8,19      | 13,94 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-8}$ | -40,79    | 10,12 | 7,59      | 12,98 |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-7}$ | -57,46    | 9,10  | -9,40     | 8,13  |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-6}$ | -55,06    | 11,20 | -7,62     | 8,41  |
| NA $10^{-5}$ + Pi $10^{-5}$ | -60,19    | 23,69 | -27,33    | 33,45 |

Tabelle 12 Die Wirkung von Noradrenalin und Pindolol gegen den Serotoninismus am Ileum

# ACETYLCHOLIN

## 1. ILEUM

a) DHE  $10^{-5}$  M

| Eigenwirkung           | DHE $10^{-5}$ M + NA $10^{-6}$ M | DHE $10^{-5}$ + NA $10^{-5}$ |
|------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| I) $\bar{x}$ = -71,96  | I) $\bar{x}$ = - 146,1           | I) $\bar{x}$ = -105,77       |
| SE = 14,9              | SE = 36,11                       | SE = 11,26                   |
| II) $\bar{x}$ = -24,89 | II) $\bar{x}$ = -48,18           | II) $\bar{x}$ = -69,26       |
| SE = 5,54              | SE = 29,31                       | SE = 9,74                    |
| (n = 19)               | (n = 5)                          | (n = 7)                      |

b) Pindolol

| Eigenwirkung         | Pi $10^{-5}$ M + NA $10^{-6}$ M | Pi $10^{-5}$ M + NA $10^{-5}$ M |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| I) $\bar{x}$ = -4,87 | I) $\bar{x}$ = -22,45           | I) $\bar{x}$ = -15,25           |
| SE = 1,19            | SE = 0,0                        | SE = 0,0                        |
| II) $\bar{x}$ = 4,20 | II) $\bar{x}$ = -20,41          | II) $\bar{x}$ = -13,25          |
| SE = 0,18            | SE = 0,0                        | SE = 0,0                        |
| (n = 4)              | (n = 1)                         | (n = 1)                         |

Tabelle 13 / Teil 1

## 2. COLON

### a) DHE $10^{-5}$ M

| Eigenwirkung           | DHE $10^{-5}$ M + NA $10^{-7}$ M | DHE $10^{-5}$ + NA $10^{-5}$ M |
|------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| I) $\bar{x} = -77,21$  | I) $\bar{x} = -110,13$           | I) $\bar{x} = -350,44$         |
| SE = 10,65             | SE = 33,53                       | SE = 115,86                    |
| II) $\bar{x} = -52,79$ | II) $\bar{x} = -42,84$           | II) $\bar{x} = -178,71$        |
| SE = 6,10              | SE = 19,08                       | SE = 105,04                    |
| (n = 4)                | (n = 5)                          | (n = 8)                        |

### b) Pindolol $10^{-5}$ M

| Eigenwirkung           | Pi $10^{-5}$ M + NA $10^{-5}$ |
|------------------------|-------------------------------|
| I) $\bar{x} = -27,31$  | I) $\bar{x} = -331,09$        |
| SE = 6,30              | SE = 147,09                   |
| II) $\bar{x} = -29,03$ | II) $\bar{x} = -53,7$         |
| SE = 8,33              | SE 95,16                      |
| (n = 4)                | (n = 3)                       |

Tabelle 13

Vergleich der Rezeptorenblocker-Eigenwirkung mit den Kombinationen mit hohen Sympathomimetikadosen bei Acetylcholin. Die Angaben für  $\bar{x}$  verstehen sich als Hemmungswerte in %. Mit den Ziffern I und II sind die beiden verschiedenen Bezugsniveaus berücksichtigt.

# HISTAMIN

## 1. ILEUM

### a) DHE $10^{-5}$ M

| Eigenwirkung           | + NA $10^{-7}$         | + NA $10^{-6}$         | + NA $10^{-5}$         |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| I) $\bar{x}$ = -73,76  | I) $\bar{x}$ = -131,67 | I) $\bar{x}$ = -118,23 | I) $\bar{x}$ = -117,41 |
| SE = 9,90              | SE = 11,73             | SE = 4,15              | SE = 29,13             |
| II) $\bar{x}$ = -56,13 | II) $\bar{x}$ = -85,21 | II) $\bar{x}$ = -81,03 | II) $\bar{x}$ = -67,83 |
| SE = 7,73              | SE = 2,91              | SE = 8,1               | SE = 7,29              |
| (n = 14)               | (n = 6)                | (n = 4)                | (n = 7)                |

### b) Pindolol $10^{-5}$

| Eigenwirkung          | + NA $10^{-7}$         | + NA $10^{-6}$        | + NA $10^{-5}$        |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| I) $\bar{x}$ = 23,31  | I) $\bar{x}$ = -28,78  | I) $\bar{x}$ = -22,79 | I) $\bar{x}$ = -43,11 |
| SE = 5,84             | SE = 18,54             | SE = 8,89             | SE = 7,57             |
| II) $\bar{x}$ = 27,49 | II) $\bar{x}$ = -26,23 | II) $\bar{x}$ = 15,28 | II) $\bar{x}$ = 10,18 |
| SE = 6,23             | SE = 13,99             | SE = 11,84            | SE = 25,18            |
| (n = 16)              | (n = 6)                | (n = 4)               | (n = 4)               |

Tabelle 14 / Teil 1

## 2. COLON

a) DHE  $10^{-5}$  Eigenwirkung

+ NA  $10^{-6}$

+ NA  $10^{-5}$

I)  $\bar{x} = -112,82$

I)  $\bar{x} = -191,85$

I)  $\bar{x} = -229,48$

SE = 17,92

SE = 49,67

SE = 58,91

II)  $\bar{x} = 56,58$

II)  $\bar{x} = -29,72$

II)  $\bar{x} = -82,31$

SE = 7,08

SE = 19

SE = 35,42

(n = 13)

(n = 6)

(n = 7)

b) Pindolol  $10^{-5}$  M

Eigenwirkung

+ NA  $10^{-7}$  M

+ NA  $10^{-6}$  M

I)  $\bar{x} = -42,76$

I)  $\bar{x} = -82,75$

I)  $\bar{x} = -120,70$

SE = 12,22

SE = 9,85

SE = 54,20

II)  $\bar{x} = -18,40$

II)  $\bar{x} = -14,05$

II)  $\bar{x} = -16,50$

SE = 5,34

SE = 17,75

SE = 14,66

(n = 14)

(n = 2)

(n = 3)

Tabelle 14

Die Wirkung von hohen Konzentrationen von  
Rezeptorenblockern im Vergleich mit hohen  
Sympathomimetikadosen beim Histamin

SEROTONIN

1. ILEUM

a) DHE  $10^{-5}$  M

| Eigenwirkung           | + NA $10^{-6}$ M       | + NA $10^{-5}$ M       |
|------------------------|------------------------|------------------------|
| I) $\bar{x} = -71,05$  | I) $\bar{x} = -90,48$  | I) $\bar{x} = -43,58$  |
| SE = 12,30             | SE = 18,25             | SE = 14,86             |
| II) $\bar{x} = -23,64$ | II) $\bar{x} = -43,82$ | II) $\bar{x} = -33,82$ |
| SE = 5,31              | SE = 16,18             | SE = 21,69             |
| (n = 11)               | (n = 7)                | (n = 4)                |

b) Pindolol  $10^{-5}$  M

| Eigenwirkung           | + NA $10^{-5}$ M       |
|------------------------|------------------------|
| I) $\bar{x} = -23,64$  | I) $\bar{x} = -60,19$  |
| SE = 5,31              | SE = 23,69             |
| II) $\bar{x} = -18,19$ | II) $\bar{x} = -27,33$ |
| SE = 7,62              | SE = 33,45             |
| (n = 10)               | (n = 3)                |

## 2. COLON

### a) DHE $10^{-5}$ M

| Eigenwirkung           | + NA $10^{-6}$ M       | + NA $10^{-5}$ M        |
|------------------------|------------------------|-------------------------|
| I) $\bar{x}$ = -34,41  | I) $\bar{x}$ = -127,0  | I) $\bar{x}$ = -391,67  |
| SE = 4,72              | SE = 36,19             | SE = 0,0                |
| II) $\bar{x}$ = -23,31 | II) $\bar{x}$ = -12,75 | II) $\bar{x}$ = -258,33 |
| SE = 4,10              | SE = 23,88             | SE = 0,0                |
| (n = 8)                | (n = 4)                | (n = 1)                 |

### b) Pindolol $10^{-5}$ M

| Eigenwirkung           | + NA $10^{-6}$ M       |
|------------------------|------------------------|
| I) $\bar{x}$ = -35,51  | I) $\bar{x}$ = -155,25 |
| SE = 8,91              | SE = 26,0              |
| II) $\bar{x}$ = -20,23 | II) $\bar{x}$ = -39,39 |
| SE = 4,14              | SE = 7,59              |
| (n = 8)                | (n = 4)                |

Tabelle 15

Vergleich der Wirkung hoher Konzentrationen von Rezeptorenblockern mit ihrer Kombination mit hohen Sympathomimetikadosen beim Serotonin

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, R.R., B.  
A Study of Adrenotropic receptors  
Amer. J. 153 586 (1948)
2. AMBACHE, FREEMAN  
Atropine resistant Longitudinal Muscle Spasmus Due to Excitation of  
Non-cholinergic Neurones in Auerbach Plexus  
J. Physiol. 199 705 - 727 (1968)
3. ANDREJAK, M., Y. POMMIER, P. MOUILLE, H. SCHMITT  
Effects of some Alpha-Adrenoceptors Agonists and Antagonists on the  
Guinea Pig Ileum  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 314 83-87 (1980)
4. APPERLEY, E., W. FENIUK, P.P.A. HUMPHREY, G.P. LEVY  
Evidence for Two Types of Excitatory Receptor for Serotonine in Dog  
Isolated Vasculature  
Br. J. Pharmac. 68 215-224 (180)
5. APPERLEY, E., P.P.A. HUMPHREY, G.P. LEVY  
Receptors for 5HT and Noradrenaline in Rabbit Isolated Ear Artery and  
Aorta  
Br. J. Pharmac. 58 211-221 (1976)
6. BARNES, P.J., C.T. DOLLERY e.a.  
Alpha-Adrenoceptor Binding in Guinea Pig Lung Using <sup>3</sup>H-Prazosin  
Br. J. Pharmac. 68 138 (1980)
7. BAUER, V.  
Distribution and Types of Adrenoceptors in the Guinea Pig Ileum: the  
Action of Alpha- and Beta-Agonists  
Br. J. Pharmac. 72 201-210 (1981)
8. BERTACCINI, G., E. MOLINA, L. ZAPPIA, Y. ZSELI  
Histamine Receptors in the Guinea Pig Ileum  
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 309 65-68 (1979)
9. BIRCH, P., D.P. CLOUGH, R. HAITON, D.J. WHEATLEY  
Hypotensive and Sedative Properties of Alpha-Adrenoceptor Agonists:  
Relation to Pre- and Postsynaptic Stimulation  
Br. J. Pharmac. 68 107 (1980)
10. BJARNE, F., H. LUNDBECK  
Evidence for the Existence of Another Type of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor in  
Guinea Pig Ileum  
Br. J. Pharmac. 31 50 (1979)
11. CARPENTER, J.R.  
Intrinsic Activity of Labetolol on Guinea Pig Tracheal Muscle in vitro  
Br. J. Pharmac. 72 532 (1981)
12. CELUCH, S.M., M.L. DUBOCOVICH, S.Z. LANGER  
Stimulation of Presynaptic Beta-Adrenoceptors Enhances <sup>3</sup>H-Noradrenalin  
Releases During Nerve Stimulation in the Perfused Car Spleen  
Br. J. Pharmac. 63 97-109 (1978)

13. CHAND, N., C. DE ROTH  
Occurrence of  $H_2$ -Inhibitory Histamine Receptors in Chicken Ileum  
Eur. J. Pharmac. 52 193-195 (1978)
14. CHANG, R.S.L., T.T. VINH, H. SOLOMAN  
Characteristics of Histamine  $H_1$ -Receptors in Peripheral Tissues Labeled with  $^3H$ -Mepyramine  
J. Pharmac. Ex. Ther. 209 437 -442 (1979)
15. CHIBA, S.  
Absence of Blocking Effect of Burimamide and Metiamide on Positive Chronotropic Responses to Histamine in Isolated Dog Atrium  
Japan. J. Pharmac. 27 267-273 (1977a)
16. CHIBA, S.  
Pharmacologic Analysis of Chronotropic and Inotropic Responses to 5-Hydroxytryptamine in the Dog Heart  
Japan. J. Pharmac. 27 727-734 (1977b)
17. CHRISTENSEN  
Pharmacology of the Esophageal Motor Function  
Ann. Rev. Pharmac. 15 243-256 (1975)
18. CHU, D., E. STÜRMER  
Studies of the Mechanism of Action of DHE on the Vascular Bed of Cat Skeletal Muscle  
Br. J. Pharmac. 48 331-332 (1973)
19. COHEN, M.L., K.S. WILLEY  
Rat Jugular Vein Relaxes to Norepinephrine, Phenylephrine and Histamine  
J. Pharmac. Ex. Ther. 205 400-409 (1978)
20. COOK, D.A., K.M. MC LEOD  
Reactions of Rabbit Portal Vein to Histamine  
Br. J. Pharmac. 62 165-170 (1978)
21. COOPER, M., J.H. WYLLIE  
Some Properties of 5HT-Receptors in the Hindquarter of the Rat  
Br. J. Pharmac. 67 79-85 (1979)
22. COSTA, M., J.B. FURNESS  
The Sites of Action of 5HT in Nerve-Muscle Preparations from the Guinea Pig Small Intestine and Colon  
Br. J. Pharmac. 65 237-248 (1979)
23. COSTALL, B., R.J. NAYLOR, H.A. SHAGOUN  
Catecholamines have a Dual Action on Stomach Strips: the Relaxation Component is Selectively Inhibited by Domperidone  
Br. J. Pharmac. 72 558 (1981)
24. CURZO, F.A., GREENBERG, S. e.a.  
Interaction between adrenergic and Serotonergic activation of Canine Saphenous Vein  
J. Pharmac. Ex. Ther. 207 936-949 (1972)

25. DAVIES, W.G.  
The Effects of Beta-Adrenoceptors Blocking Agents on the Membrane Potential and the Spike Generation in the Smooth Muscle of the Guinea Pig Taenia Coli  
Br. J. Pharmac. 38 12-19 (1970)
26. DAY, M., J.R. VANE  
An Analysis of the Direct and Indirect Actions of Drugs on the Isolated Guinea Pig Ileum  
Br. J. Pharmac. 20 150-170 (1963)
27. DIXON, W.R., W.F. MOSIMANN, N. WEINER  
The Role of Presynaptic Feedback Mechanisms in the Regulation of Norepinephrine Release by Nerve Stimulation  
J. Pharmac. Ex. Ther. 209 196-204 (1979)
28. DOCHERTY, J.R., A. MC DONALD, J.C. MC GRATH  
Further Subclassification of Alpha-Adrenoceptors in the Cardiovascular System, Vas Deferens and Anoccygeus of the Rat  
Br. J. Pharmac. 67 421-422 (1979)
29. DOCHERTY, J.R., J.C. MC GRATH  
A Comparison of the Pre- and Postjunctional Potencies of Several Alpha-Adrenoceptors Agonists in the Cardiovascular System and Anococcygeus on the Rat. Evidence for two Types of Postjunctional Alpha-Adrenoceptor  
Naunyn Schmiedebergs Archiv Pharmac. 312 107-116 (1980)
30. DOXEY, J.C.  
Pre- and Postsynaptic Effects of Alpha-Agonists: Relation to Pre- and Postsynaptic Stimulation  
Eur. J. Pharmac. 54 185-189 (1979)
31. DRAKONTIDES, A.B., M.D. GERSHON  
Studies of the Interaction of 5HT and Perivascular Innervation of the Guinea Pig Caecum  
Br. J. Pharmac. 45 417-434 (1972)
32. DREW, G.M.  
Pharmacologic Characterization of the Presynaptic Alpha-Adrenoceptors which Regulate Cholinergic Activity in the Guinea Pig Ileum  
Br. J. Pharmac. 59 513 (1977)
33. DREW, G.M., A.T. SULLIVAN  
Effects of Alpha-Adrenoceptors Agonists and Antagonists on Adrenergic Neurotransmitter Overflow from Dog Isolated Saphenous Vein  
Br. J. Pharmac. 68 139-146 (1980)
34. DREW, G.M., S.B. WHITING  
Evidence for two distinct Types of Postsynaptic Alpha-Adrenoceptor in Vascular Smooth Muscle in Vivo  
Br. J. Pharmac. 67 207-215 (1979)
35. DUBOCOVICH, M.L., S.Z. LANGER  
Dopamine and Alpha-Adrenoceptor Agonists Inhibit Neurotransmission in the Cat Spleen through Different Presynaptic Receptors  
J. Pharmac. Ex. Ther. 212 144-151 (1980)

36. EL RAFAI, M.F., J.H. EXTON  
Subclassification of Two Types of Alpha-Adrenergic Binding in Rat Liver  
*Eur. J. Pharmac.* 62 201-204 (1980)
37. ERCAN, Z.S., R.K. TÜRKER  
Histamine Receptors in the Vasculature of Rabbit Ear  
*Naunyn Schmiedebergs Archiv Pharmac.* 291 23-29 (1975)
38. ERCAN, Z.S., R.K. TÜRKER  
Alteration by Histamine Receptor Agonists of the Release of Adrenergic  
Transmitter in the Isolated Perfused Rabbit Kidney  
*Arch. Int. Pharmacodyn.* 249 203-212 (1981)
39. FENIUK, W., P.P.A. HUMPHREY, A.D. WATTS  
Preliminary Characterization of the Presynaptic Receptor for Serotonine  
in Dog Isolated Saphenous Vein  
*Br. J. Pharm.* 67 423-424 (1979)
40. FENIUK, W., P.P.A. HUMPHREY, A.D. WATTS  
Presynaptic Inhibitory Action of Serotonine in Dog Isolated Saphenous Vein  
*Br. J. Pharmac.* 67 247-254 (1979)
41. FENIUK, W., P.P.A. HUMPHREY, A.D. WATTS  
Evidence of a Presynaptic Inhibitory Receptor for 5HT in Dog Isolated  
Saphenous Vein  
*Br. J. Pharmac.* 63 344 (1978)
42. FENIUK, W., J. HARE, P.P.A. HUMPHREY  
An Analysis of the Mechanism of 5HT Induced Vasopressor Responses in  
Ganglion-Blocked Anaesthetized Dogs  
*J. Pharm. Pharmacol.* 33 155-160 (1981)
43. FJALLAND, B.  
Evidence for the Existence of Another Type of Histamine H<sub>2</sub>-Receptor in  
Guinea Pig Ileum  
*J. Pharm. Pharmacol.* 31 50 (1979)
44. FLAVAHAN, N.A., J.C. MC GRATH  
An Analysis of Alpha<sub>1</sub>- und Alpha<sub>2</sub>-Adrenoceptor Mediated Pressor Effects  
of Adrenaline  
*Br. J. Pharmac.* 72 519 (1980)
45. FOLDES, A., R.C. HALL  
The Effects of Histamine on Responses of the Rabbit Ear Artery to  
Electrical Stimulation and to Exogenous Noradrenaline  
*Br. J. Pharmac.* 67 329-335 (1979)
46. FOZARD, J.R., G.M.P. MWALUKO  
Mechanisms of Indirect Sympathetic Effect of 5HT on the Isolated Heart of  
the Rabbit  
*Br. J. Pharmac.* 57 115-125 (1976)
47. FOZARD, J.R., A.T.M. ALI MOBAROK  
Receptors for 5HT on the Sympathetic Nerves of the Rabbit Heart  
*Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmacol.* 301 223-235 (1978)

48. FURNESS, COSTA  
The Adrenergic Innervation of the Gastrointestinal Tract  
Ergebnisse der Physiologie 69 1-39, (1974)
49. GADDUM, J.H., Z.P. PICARELLI  
Two Kinds of Tryptamine Receptor  
Br. J. Pharmac. 12 323-328 (1957)
50. GÖTHERT, M., U. DÜHRSEN  
Effect of 5HT and Related Compounds on the Sympathetic Nerves of the Rabbit Heart  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmac. 308 9-18 (1979)
51. HAY, O.W.P., R.M. WATTSWORTH  
The Contractile Effects of 5HT on the Rat Isolated Vas Deferens  
Br. J. Pharmac. 71 170 (1980)
52. HIMORI, N., T. ISHIMORI, A. IZUMI, Y. HIRAMATSU  
Effects of Beta-Adrenoceptor Blocking, Pindolol, Alprenolol and Practolol on Blood Pressure and Heart Rate in Conscious Renal Hypertensive Dogs  
Arch. Int. Pharmacodyn. 225 152-165 (1977)
53. HOLZER, P.F., LEMBECK, J. DONNERER  
Coerulein, Substance P, Serotonin and Cholinomimetics induce Rhythmic Contractions of the Intestinal Circular Muscle  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmac. 312 131-137 (1980)
54. HUMPHREY, P.P.A.  
The Effects of Alpha-Adrenoceptor Antagonists on the Contractile Responses to Serotonine in Dog Saphenous Vein  
Br. J. Pharmac. 63 671-675 (1978)
55. INNES  
Excitatory Actions of Sympathomimetic Amines on 5HT Receptors of the Gut  
Br. J. Pharmac. 35 383-393 (1969)
56. JENKINSON, D.H., J.K.M. MORTON  
The Role of Alpha- und Beta-Adrenergic Receptors in Some Actions of Catecholamines in Intestinal Smooth Muscle  
J. Physiol. 188 3787-402 (1967)
57. KALSNER, S., C.C. CHAN  
Adrenergic Antagonists and the Presynaptic Receptor Hypothesis in Vascular Tissue  
J. Pharm. Ex. Ther. 211 257-264 (1980)
58. KAPUR, H., D.R. MATTRAM  
The Interaction of WB 4101 and other Alpha-Adrenoceptor Agonists on 5HT Receptors  
J. Pharm. Pharmacol. 31 337-338 (1979)
59. KAUMANN, A.J., J.R. BLINKS  
Beta-Adrenoceptor Blocking Agents as Partial Agonists in Isolated Heart-Muscle-Dissociation of Stimulation and Blockade  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmacol. 311 237-248 (1980)

60. KILBINGER, H., J. WESSLER  
Increase by Alpha-Adrenolytic Drugs of Ach-Release Evoked by Field Stimulation of the Guinea Pig Ileum  
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Pharmacol. 309 255-257 (1979)
61. KILBINGER, H., J. WESSLER  
Pre- and Postsynaptic Effects of Muscarinic Agonists in Guinea Pig Ileum  
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Pharmacol. 314 259-266 (1980)
62. KUNOS, G.  
Adrenoceptors  
Ann. Rev. Pharm. Tox. 18 291-304 (1978)
63. LAMAR, J.C., L. EDVINSSON  
5HT Receptors Contractile Activity and Mode of Inhibition by Methysergide in Mammalian Intracranial and Extracranial Vessels  
Arch. Int. Pharmacodyn. 243 245-254 (1980)
64. LANGER, S.Z.  
Presynaptic Receptors and Their Role in the Regulation of Transmitter Release  
Br. J. Pharmac. 60 481-497 (1977)
65. LEE, J.C.  
Adrenergic Receptors in the Intestine in "Smooth Muscle"  
Eds. Bülbbring, Brading, Jones, Tomita London, Arnold 544-556 (1970)
66. LEFKOWITZ, R.J., L.E. LIMBIRD, M. CHARIANI, M.C. CARON  
The Beta-Adrenergic Receptor and Adenyl Cyclase  
Biochem. et Biophys. Acta 457 1-39 (1976)
67. LEVITZKY, A.  
Catecholamine Receptors  
Rev. of Phys. Bioch. Pharm. 82 1-27 (1980)
68. MARCO, E.J. e.a.  
Indirect Adrenergic Effect of Histamine in Cat Cerebral Arteries  
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Pharmacol. 312 239-243 (1980)
69. MARKSTEIN, R., H. WAGNER  
The Effect of Dihydroergotoxin, Phentolamine and Pindolol on Catecholamine Stimulated Adenyl Cyclase in Rat Cerebral Cortex  
FEBS Lett. 55 275-277 (1975)
70. MARSHALL, J.M.  
Modulation of Smooth Muscle Activity by Catecholamines  
Fed. Proc. 36 2450-2455 (1977)
71. MC GRATH, J.C.  
Effects of Yohimbine Analogues on Neuronal and Smooth Muscle Alpha-Adrenoceptors in Rat Vas Deferens  
Br. J. Pharmac. 72 526 (1981)
72. MC GRATH, M.A.  
5HT and Neurotransmitter Release in Canine Blood Vessels  
Circ. Research 41 428-435 (1977)

73. MC GARTH, M.A., J.T. SHEPHERD  
Histamine and Serotonine Inhibition of Transmitter Release Mediated by  $H_2$ - and Serotonine Receptors  
Féd. Proc. 37 195-198 (1978)
74. MÜLLER-SCHWEINITZER, E.  
Investigation of the Mode of Action of DHE  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmac. 279 71 (1973)
75. NAKAHATA, N., H. NAKANISHI, T. SUZUKI  
Depressive Effect of Epinephrine Mediated via Drenergic Beta-Receptors in Isolated Rat Colon and Duodenum  
Japan. J. Pharmac. 27 341-349 (1977)
76. OBERDORF, A.  
Wirkung von Phentolamin und Propanolol auf den kontraktionshemmenden Effekt sympathischer Nervenreizung am Meerschweinchenileum  
Naunyn-Schmiedebergs Archiv Pharmac. 266 413-414 (1970)
77. O'DONNELL, S.R., C.G.A. PRESSON  
Beta-Adrenoceptors Mediated Inhibition by Terbutaline on Histamine Effects on Vascular Permeability  
Br. J. Pharmac. 62 321-324 (1978)
78. OKPAKO, D.T., N. CHAND, P. EYRE  
The Presence of Inhibitory  $H_2$ -Receptors in Guinea Pig Tracheobronchial Muscle  
J. Pharm. Pharmacol. 30 181 (1978)
79. OZAWA, H., T. MATSUBARA, C.C. CHEN  
Analysis of Hypotensive Mechanisms of Pindolol, Beta-Adrenoceptor Blocking Drug in Rats  
Japan. J. Pharmac. 27 295-302 (1977)
80. PATON, W.D.M., E.S. VIZI  
In Inhibitory Action of Noradrenaline and Adrenaline on Ach-Output by Guinea Pig Ileum Longitudinal Muscle Strip  
Br. J. Pharmac. 35 10-28 (1969)
81. POWELL, J.R.  
Effects of Histamine on Vascular Sympathetic Neuroeffector Transmission  
J. Pharmac. Ex. Ther. 208 360-365 (1979)
82. POWELL, J.R., S. BLAIR  
Characterization of the Vascular Histamine Receptors in the Rat  
Br. J. Pharmac. 66 517-520 (1979)
83. PURDY, R.E., D.E. HURLUST, L.A. RAINS  
Receptors for 5HT in Rabbit Isolated Ear Artery and Aorta Blood Vessels 18 16-27 (1981)
84. RATTAN, S., R.K. GOYAL  
Effects of Histamine on the Lower Esophageal Sphincter in Vivo -Evidence for the Action of Three Different Sites  
J. Pharmac. Ex. Ther. 204 334-342 (1978)

85. RUFFOLO, R.R., L.Y. EMILLY, J.E. WADDELL  
Receptor Interactions of Imidazolines. Clonidine Differentiates Postsynaptic Alpha-Adrenergic Receptor Subtypes in Tissues from the Rat  
*J. Pharmac. Ex. Ther.* 213 557-561 (1980)
86. SAEKI, K., S. SEO, M. MURAKAMI  
Cyclic AMP Increase by Histamine and its Analogues in Guinea Pig Submandibular Gland  
*Arch. Int. Pharmacodyn.* 249 52-63 (1981)
87. SAKAI, K.  
Coronary Vasoconstriction by Locally Administered Acetylcholine, Carbachol, and betamethol in Isolated Donor-Perfused Rat-Hearts  
*Br. J. Pharmac.* 68 625-632 (1980)
88. SAKAI, K.  
A Pharmacological Analysis of the Contractile Action of Histamine upon the Ileal Region of the Isolated Blood-Perfused Small Intestine of the Rat  
*Br. J. Pharmac.* 67 587-590 (1979)
89. SAKAI, K., Y. Shiraki, T. TATSUMI, K. TSUDI  
The Actions of Serotonin and Histamine on the Isolated Ileum of the Tree shrew (*Tupaia glis*)  
*Br. J. Pharmac.* 66 404-408 (1979)
90. SCHUSTER, J.  
Spasmolytische Wirkung von Noradrenalin, DHE, Isoprenalin, Pindolol und Dopamin am isolierten Meerschweinchenileum  
Dissertation, München 1978
91. SENO, N., Y. NAKAZATO, A. OHSA  
Presynaptic Inhibitory Effects of Catecholamines in Cholinergic Transmission in Smooth Muscle of the Chicken Stomach  
*Eur. J. Pharmacol.* 51 229-237 (1978)
92. SHEPHERD, J.T., R.R. LORENZ, G.M. TYCE, P.M. VANHOUTTE  
Acetylcholine Inhibition of Transmitter Release from Adrenergic Nerve Terminals Mediated by Muscarinic Receptors  
*Fed. Proc.* 37 191-194 (1978)
93. SHEPHERD, J.T., P.M. VANHOUTTE  
The human Cardiovascular System- Facts and Concepts  
Raven-Press, New York (1980)
94. STARKE, K.  
Regulation of Noradrenaline Release by Presynaptic Receptor Systems  
*Rev. of Phys., Phys. Chem. and Pharm.* 77 1-125 (1977)
95. SUZUKI, H., R. CASTEELS  
Effects of Histamine on the Small Arteries in the Gracilis Muscle of the Rabbit  
*J. Pharm. Exp. Ther.* 211 430-435 (1979)
96. TAKAYANAGI, I., Y. KIZAWA  
A Receptor Reserve of the Alpha-Inhibitory Receptor for Alpha-Adrenoreceptor Stimulants in the Taenia Coecum of the Guinea Pig  
*Japan. J. Pharmacol.* 30 391-393 (1980)

97. TODA, N., S. HAYASHI, W.L.H. FU, Y. NAGASAKA  
Serotonine Antagonism in Isolated Canine Cerebral Arteries  
Japan J. Pharm. 26 57-63 (1976)
98. TSAI, B.S., R.J. LEFKOWITZ  
<sup>3</sup>H-Dihydroergocryptin Binding to Alpha-Adrenergic Receptors in Canine  
Aortic Membranes  
J. Pharm. Ex. Ther. 204 606-614 (1978)
99. UCHIDA M., K. TAGAKI  
Purification of Histamine Receptor Characterization of Receptor Rich  
Membrane  
Function of Small Intestinal Smooth Muscle of the Cat  
Japan J. Pharmacol. 27 1-7 (1977)
100. VANHOUTTE, P.M.  
Adrenergic Neuroeffector Interaction in the Blood Vessel Wall  
Fed. Proc. 37 181-186 (1978)
101. VAN MEEL, J.C.A. e.a.  
Vascular Smooth Muscle Contraction Initiated by Postsynaptic Alpha<sub>2</sub>-  
Adrenoceptor Activation is Induced by an Influx of Extracellular Calcium<sup>2+</sup>  
Eur. J. Pharm. 69 205-208 (1981)
102. WOOLEY, D.W., B.W. GOMMI  
Serotonin Receptors-Selective Destruction by Neuraminidase and EDTA  
and Reactivation  
Nature, London 202 1074 (1964)

## VIII. INDEX PHARMAKA

### Sympathomimetikum

Noradrenalin (NA)

Arterenol<sup>R</sup> 1:1000 Hoechst

### Rezeptorenblocker

Dihydroergotamin (DHE)

Dihydergot<sup>R</sup> Sandoz

Pindolol (Pi)

Visken<sup>R</sup> Sandoz

### Spasmogene

Acetylcholin (Ach)

Acetylcholin ophtalmologic Baeschlin

Histamin (Hi)

Histamin Dihydrochlorid, DAB 7 Merck

Serotonin (5HT)

Serotonin Kreatinsulfat Merck

Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf die molare Endkonzentration im Organbad

## LEBENS LAUF

|                             |                                                                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gerhard Starck              | geboren am 30. Oktober 1955                                                                |
| Geburtsort                  | Bad Tölz                                                                                   |
| Eltern                      | Bruno Starck, verstorben<br>Margit Starck, geborene Gebauer                                |
| Schulbildung                | 1961 - 1965 Volksschule in Bad Tölz<br>1965 - 1974 Gymnasium in Bad Tölz                   |
| Reifeprüfung                | 22.06.1974                                                                                 |
| Wehrdienst                  | Juli 1974 bis September 1975 in<br>Mengen/Württ. und in Landsberg/ Lech                    |
| Vorklinisches Studium       | Wintersemester 1975/1976 bis Sommersemester<br>1977 Ludwig-Maximilian-Universität, München |
| Ärztliche Vorprüfung        | August 1977                                                                                |
| Klinisches Studium          | Wintersemester 1977/1978 bis Sommersemester<br>1981 Ludwig-Maximilian-Universität, München |
| 1. Teil der Ärtzl. Prüfung  | August 1978                                                                                |
| 2. Teil der Ärtzl. Prüfung  | August 1980                                                                                |
| 3. Teil der Ärtzl. Prüfung  | 13. Oktober und 27. Oktober 1981                                                           |
| Praktisches Jahr            | Klinikum Großhadern, Chirurgische und III.<br>Med. Klinik, Orthopädische Poliklinik        |
| Approbation als Arzt        | 10.11.1981                                                                                 |
| Tätigkeit als Assistenzarzt | Seit 01. Januar 1982 in der BG-Unfallklinik<br>Murnau                                      |



## DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen Institut der Universität München in der Zeit vom September 1978 bis Januar 1982 durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr. med. W. Felix für die Überlassung des Themas und sein freundliches Interesse an der Arbeit, sowie seine bereitwillige Hilfe bei allen Schwierigkeiten.

Den Mitarbeiterinnen im Labor Prof. Dr. Felix sei für ihre freundliche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche gedankt.









